COUNTWAY LIBRARY
HC 600Z

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

4728.41
28

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON

H. FINKELSTEIN L. LANGSTEIN† M. v. PFAUNDLER C. v. PIRQUET† B. SALGE†

HERAUSGEGEBEN VON

R. DEGKWITZ
HAMBURG

J. DUKEN
HEIDELBERG

E. FREUDENBERG
MARBURG

E. MORO
HEIDELBERG

C. NOEGGERATH
FREIBURG I. B.

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. v. REUSS
WIEN

H. RIETSCHEL
WÜRZBURG

E. ROMINGER
KIEL

B. DE RUDDER
FRANKFURT A. M.

59. BAND
MIT 150 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1938

BOSTON MEDICAL
JUN 7 8
LIBRARY

Printed in Germany.

CATALOGUED
JUN 7 1938
E. N. C.

BOSTON MEDICAL
★ MAR 5 1963 ★
LIBRARY

Inhalt des 59. Bandes.

1. Heft

(Abgeschlossen am 2. August 1937.)

Seite

Kilian, Heinz. Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen am Schulterblatt rachitischer Kinder. (Mit 14 Textabbildungen) 1

Hungerland, H. Zur Therapie des Coma diabeticum bei Kindern. (Mit 3 Textabbildungen) 13

Braulke, Hellmut. Die Indikationen der Rachitisbehandlung mit einmaliger Dosis von Vitamin D_2 (Vitaminstoß). (Mit 2 Textabbildungen) 18

Hečko, I. und **R. Varclová.** Über das Verhalten der Isoagglutinine beim Säugling in den ersten Lebensmonaten 32

Poerschke, A. Die Thyreoidinwirkung bei der Rachitis 42

Bennholdt-Thomsen, C. und **H. H. Kalbfleisch.** Kombination eines muskulären und eines entzündlichen „pleuranahen Marginalschattens". (Mit 6 Textabbildungen) 45

Schornstein, Leni. Über den Gehalt der Serumfette an ungesättigten Fettsäuren beim Säuglingsekzem 52

Mayer, Johann Baptist. Über Erfahrungen und Untersuchungen mit Alete-Nährzucker 57

Pache, Hans-Dietrich. Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. (Mit 4 Textabbildungen) 73

Liebenam, Leonore. Beitrag zur Dysostosis multiplex. (Mit 10 Textabbildungen) 91

Kleine Mitteilung:

Neumann, Otto. Ein Fall von thrombopenischer Purpura mit Ausgang in aplastische Anämie 124

2. Heft

(Abgeschlossen am 14. Oktober 1937.)

Windorfer, A. Coloninterposition. Ein Beitrag zu den Leibschmerzen im Kindesalter. (Mit 2 Textabbildungen) 129

Tanz, Josefine und **Helene Unger.** Beitrag zur Frage des Nahrungsbedarfes der Frühgeburten. (Mit 2 Textabbildungen) 135

Tecilazic, Franz. Beitrag zur Kenntnis der akuten erythrämischen Myelose des Säuglingsalters. (Eine typische Erythroblastenkrankheit) 141

Kinzel, Barbara. Das Verhalten der Phosphorfraktionen der Erythrocyten bei Anämie. (Mit 5 Textabbildungen) 160

Meier, Arnulf. Zur Malariabehandlung der progressiven Muskeldystrophie. (Mit 1 Textabbildung) 174

Braulke, Hellmut. Über entzündliche, nichtdiphtherische Stenosen der Trachea und Bronchien 181

Kasahara, Michio, Minoru Tatsumi und **Kichisaburo Konishi.** Über den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Milch. (Mit 2 Textabbildungen) 193

Debler, Karl. Ein sporadischer Fall einer hochgradigen Anämie beim Neugeborenen nach vorausgehendem schweren Ikterus. (Mit 1 Textabbildung) 198

Seite

Schulz, Anneliese. Über den angeborenen Verschluß des Duodenums. (Beitrag zur formalen Genese der Mißbildung mit Herstellung eines Rekonstruktionsmodelles.) (Mit 7 Textabbildungen) 208

Baedorf, K. Zur Frage des „Aufzuchtwertes", besonders der geistigen Entwicklung Unreifgeborener unter 1700 g Geburtsgewicht. (Mit 1 Textabbildung) 218

Herzmann, Karl. Über einen Fall von solitärem Spindelzellsarkom der Lunge bei einem 11jährigen Mädchen. (Mit 2 Textabbildungen) 236

Hinck, Olive. Zur Frage der Bac. suipestifer-Infektion im Säuglingsalter . . 239

Boehncke, H. Vitamin C und Blutzucker 245

3. Heft.

(Abgeschlossen am 24. Dezember 1937.)

Burchard, Hermann. Zur Frage der Vitamin A-Wirkung bei der Behandlung der Rachitis. (Mit 2 Textabbildungen) 249

Höllischer, Emil. Über Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Fettzufuhr. (Mit 1 Textabbildung) 257

Schauer, Liselotte. Der klinische Wert der Quaddelprobe bei den Ernährungsstörungen des Säuglings. (Mit 4 Textabbildungen) 262

Roos, Bertil. Über das Vorkommen der Schaumannschen benignen Lymphogranulomatose (des Boeckschen benignen Miliarlupoids) bei Kindern . . 280

Sommerfeld, Eckart. Über Blutkörperchensenkungsreaktion bei kindlicher Bauchtuberkulose. (Ausgeführt nach der Langer-Schmidtschen Methode.) 303

Freudenberg, E. Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an einem Zwillingspaar mit Niemann-Pickscher Krankheit (NPK.). (Mit 5 Textabbildungen) 313

Folberth, Sepp. Klinische Erfahrungen mit Vitamin D_3 329

Recht, Stefan und **Franz Gerlóczy.** Rest- und Differentialstickstoff-Untersuchungen bei Kindern. (Mit 5 Textabbildungen) 338

Petheö, Johann und **Josef Kopári.** Über die entzündlichen Erkrankungen des Kreuz-Darmbeingelenkes. (Mit 2 Textabbildungen) 346

Engel, Erich. Das Elektrokardiogramm des gesunden Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglings. (Mit 5 Textabbildungen) 359

Wagner, Friedrich. Zur Kenntnis der sirenoiden, anchipodalen Mißbildungen. (Mit 3 Textabbildungen) 379

Voss, E. A. Zur Wirkungsweise der Apfeldiät. (Mit 5 Textabbildungen) . . 391

Hammel, H. Altersverteilung und wechselseitige Beziehungen der kindlichen Tuberkuloseformen. (Mit 20 Textabbildungen) 403

Kleine Mitteilung:

Seidl, Oskar. Ein Fall von Lungenechinococcus bei einem Kinde 427

4. Heft.

(Abgeschlossen am 8. Februar 1938.)

Rudder, B. de. Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes 431

Kaschel, Hermann. Beitrag zur Diphtheriebacillensepsis 437

Brühl, Heinz H. Über die Bedeutung des Liquorammoniak 446

Seite

Kasahara, Michio und **Takaaki, Yoshinare.** Über den Einfluß der ultraakustischen Schallwellen auf die Milchenzyme 462

Skorczyński, Marian. Tuberkulosestudien. VII. Das allergometrische Verhalten der Kinder mit intrathorakaler Tuberkulose in einer Höhenklimaheilstätte. (Mit 3 Textabbildungen) 465

Müller, Hellmuth. Über die sog. primären Lipoidosen. (Mit 2 Textabbildungen) 476

Lorenz, Ernst. Weitere Untersuchungen über den Einfluß des A-Vitamins auf die Thrombocyten. (Mit 2 Textabbildungen) 499

Goldschlag, F., Fr. v. Gröer und **E. Meisels.** Ein Fall isolierter Lokalisation der *Besnier-Boeck-Schaumann*schen Krankheit in der Lunge bei einem 13jährigen Mädchen. (Mit 6 Textabbildungen). 505

Schott, Karl. Der Einfluß jugendlichen Mütteralters auf die Nachkommenschaft (Erhebungen über Kinder minderjähriger Mütter.) (Mit 1 Textabbildung) 520

Saxl, Otto und **Karl Mendl.** Hautemphysem bei Diphtherie. (Mit 3 Textabbildungen) 532

Kleine Mitteilung:

Peters, Heinz-Georg. Placentarextrakt zur Verhütung des Masernausbruchs 538

5. Heft.

(Abgeschlossen am 2. April 1938.)

Mayerhofer, E. und **B. Dragišić.** Weiterer Bericht über kindliche Maisbrandvergiftungen (Ustilaginismus). (Mit 4 Textabbildungen) 543

Urbanitzky, Elisabeth. Über die Behandlung von Ernährungsstörungen bei Säuglingen mit Ascorbinsäure. (Mit 2 Textabbildungen) 553

Meier, Arnulf. Sinusthrombose als geburtstraumatische Folge. (Mit 1 Textabbildung) 556

Bormann, F. v. mit technischer Assistenz von **Hildegard Ditton.** Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. III. Mitteilung. Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit des gewöhnlichen („nativen") und des gereinigten und konzentrierten Diphtherieheilserums bei bazillärer Tierinfektion. (Mit 1 Textabbildung.) Nachtrag mit technischer Assistenz von **Johanna Piper** (S. 578) 559

Duken, J. Reiz- und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion. (Mit 3 Textabbildungen) 583

Simon, H.-A. Über das Wesen lobärer Pneumonien allergischen und nichtallergischen Grundcharakters. (Mit 1 Textabbildung). 600

Voss, Ernst A. Inverse Anaphylaxie beim Menschen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Überempfindlichkeitserscheinungen beim Menschen. (Mit 2 Textabbildungen). 612

Koch, Fr. Cerebrale Erkrankungen und Gefäßgeschwülste bzw. Gefäßmißbildungen. (Mit 3 Textabbildungen) 638

Hungerland, Heinz. Über das Verhalten der Kohlehydrat-Toleranz diabetischer Kinder bei verschiedenen Kostformen. (Mit 2 Textabbildungen.) 649

Autorenverzeichnis. 666

(Aus der Kieler Universitätskinderklinik [Vorstand: Prof. Dr. *E. Rominger*].)

Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen am Schulterblatt rachitischer Kinder[1].

Von

Heinz Kilian.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. April 1937.)

Die schädigende Einwirkung der Rachitis auf das Skelet ist schon lange bekannt und in der Literatur an den verschiedensten Knochen beschrieben worden. Bei den bisher veröffentlichten, auf der Basis der Rachitis entstandenen Knochenveränderungen sind die des Schulterblattes stets unberücksichtigt geblieben, obgleich, wie *Jochims* feststellte, auch die Scapula in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz pathologische Veränderungen aufweist.

Klinische Erscheinungen macht die durch Rachitis veränderte Scapula erst in den schwersten Formen der Krankheit, und neben dieser Tatsache kommt als ein weiterer Grund für die bisherige Nichtuntersuchung des Schulterblattes wohl die besondere Aufnahmetechnik in Frage, die erforderlich ist, um etwaige Veränderungen röntgenologisch erfassen zu können.

Die Kieler Universitäts-Kinderklinik, an Hand deren Röntgenaufnahmen ich meine Untersuchungen anstellte, macht die Röntgenaufnahmen des Thorax seit dem Jahre 1932 in einer Form, die besonders geeignet ist, das Schulterblatt für eine genaue Betrachtung darzustellen. Bei der im Sitzen und in dorsoventraler Richtung vorgenommenen Aufnahme, bei der der Abstand zwischen Fokus und Platte 1,50 m beträgt, wird der Patient mit der Brust gegen die Platte gelehnt und seine Arme in einem Winkel von etwa 135° zur Körperachse nach vorn und oben gehalten. Die Haltung der Arme, von der ja die Lage des Schulterblattes beeinflußt wird, spielt bei der Aufnahme eine entscheidende Rolle, denn von ihr ist es abhängig, ob man ein für die Untersuchung der Scapula übersichtliches oder weniger günstiges Bild erhält.

Meine Untersuchungen stellte ich an etwa 6000 aus den Jahren 1932 bis 1936 stammenden Thoraxaufnahmen von Säuglingen an, die wegen der verschiedenartigsten Erkrankungen röntgenuntersucht worden waren. Zunächst stellte ich mittels der bekannten pathognomonischen Kriterien (Rosenkranz, Ausfransung und Becherform der Schaftenden, unscharfe oder aufgelöste präparatorische Verkalkungszone usw.) in

[1] Dissertation der Kieler Medizinischen Fakultät.

482 Fällen sichere, floride Rachitis fest. Dann ging ich näher auf die Scapula ein und fand an ihr in 74 Fällen (das ist ein Prozentsatz von 15,4) pathologische Veränderungen. Unberücksichtigt mußte ich bei der Beurteilung die Fälle lassen, die mir durch Bewegungen des Kindes, Unschärfe des Bildes oder zu weit fortgeschrittenem Kalkmangel ein einwandfreies Urteil über etwaige Veränderungen nicht gestatteten. Auch die Aufnahmen mit seitlicher Armhaltung, die noch vereinzelt aus irgendeinem diagnostischen Grund gemacht wurden, ließ ich außer Betracht, weil bei ihnen oft Superpositionen auftreten, auf die ich auf S. 6 näher eingehen werde.

Da man in dem Alter, in dem die Rachitis auftritt, wohl noch nicht von einer Verschiedenheit in der Stärke der Muskulatur und des Knochenbaues zwischen rechts und links, wie wir sie beim Erwachsenen im Sinne des Rechts- und Linkshänders vorfinden, sprechen kann, stehen beide Schulterblätter unter denselben Verhältnissen und damit stimmt überein, daß alle Veränderungen doppelseitig auftreten. Eine Ausnahme machen dabei die noch zu beschreibenden Umbauzonen, die teils auch nur linksseitig ausgebildet waren, ohne daß ich den Grund dafür klären konnte.

An den 74 veränderten Schulterblättern konnte ich **3 Hauptveränderungsformen** feststellen:

1. Verbiegungen der Scapula nach innen . . . 67 Fälle
2. Umbauzonen . . . . . 6 Fälle
3. Infraktionen . . . . . 1 Fall.

Die Verbiegungen der Scapula nach innen

habe ich nicht allein wegen des zahlenmäßigen Überwiegens über die anderen pathologischen Veränderungen zuerst genannt, sondern auch deshalb, weil ich bei ihrer Erörterung näher auf die Anatomie der Scapula eingehen will.

Roux zeigte in seinen Arbeiten, daß der Bau des Knochens seiner Funktion entspricht; er stellte fest, daß die Compacta entsprechend dem Verlauf von Druck- und Zugkräften angeordnet ist, daß durch Druck Apposition von Knochen, durch Zug Abbau des Knochens erzielt wurde. *Benninghoff* entdeckte die Osteonenzüge der Compacta, die eine Verlängerung der Spongiosabälkchen darstellen, und hat in seinen Arbeiten durch die Darstellung dieser Osteonenzüge ebenfalls das Prinzip des funktionellen Knochenbaues unter Beweis gestellt. Schon *Virchow* hat gezeigt, daß der Zugwirkung der Muskeln eine den Knochen gestaltende Bedeutung zukomme. Er betonte, daß die Vorsprünge an den Knochen, an denen Muskeln ansetzen, um so stärker sind, je kräftiger die Muskeln arbeiten. Sieht man sich daraufhin die Scapula an, so fällt sofort die stärkere Verdickung der Ränder im Vergleich zur Basis scapulae auf, wahrscheinlich auch aus dem Grunde, weil hier die Muskeln ebenfalls vor allem am Rande angreifen. Der Margo axillaris und sein unteres

Ende, der Angulus inferior, zeigen einen besonders starken Knochenbau, während der Margo vertebralis etwas oberhalb des Angulus inf. plötzlich an Stärke abnimmt. Dieser Punkt stellt einen Locus minoris resistentiae dar und mit ihm ist der ganze Teil des Margo vertebralis bis etwas unterhalb des Trigonum spinae durch den Muskelzug gefährdet.

Auch die hier abgebildete Röntgenaufnahme (Abb. 1) läßt im Verlauf des Margo vertebralis deutlich den Locus minoris resistentiae erkennen. Es handelt sich bei der Abbildung um eine absolut normale Scapula ohne Veränderung. Um den Locus min. resist. unter Beweis zu stellen, mußte ich seine verminderte Widerstandsfähigkeit nachweisen. Hierzu wandte ich das Dehnungslinien-Verfahren an, das seit 1931 von den Maybach-Werken durch *Dietrich* und *Lehr* zur Untersuchung von Motorenteilen angewandt wurde und von *Küntscher* 1934 als einzig brauchbares Verfahren zur Darstellung von Krafteinwirkungen auf den Knochen in die Medizin eingeführt wurde. Man überzieht den zu untersuchenden Knochen mit einer gut haftenden Harzmasse, die eine besonders geringe Bruchdehnung hat und bei Verformungen des Knochens unterhalb der Elastizitätsgrenze nicht abspringt. Da sich dabei das Kolophonium am besten bewährt hat, wandte auch ich es bei meinen Versuchen, bei denen mich Herr Dozent Dr. *Küntscher* mit seinen Erfahrungen freundlichst unterstützte, als Überzug an. Bei Biegungen des Angulus inf. nach innen traten zuerst immer an dem genannten Locus min. resist. Sprünge in der Lackschicht auf, es mußte also hier eine verminderte Festigkeit des Knochens vorliegen.

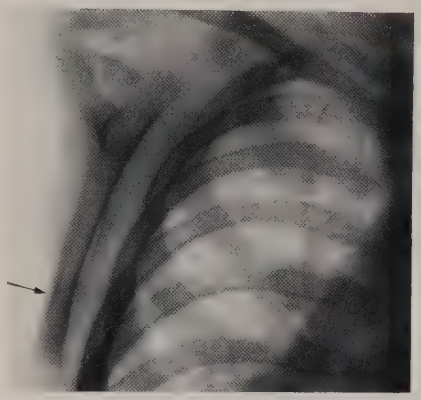


Abb. 1. Normale Scapula.

Es ist somit verständlich, daß ich in leichten und mittelschweren Fällen von Rachitis, wie sie Abb. 2 und 3 darstellen, Abknickungen des Angulus inf. im Locus min. resist. des Margo vertebralis vorfand. Um eine derartige Verbiegung auszulösen, muß natürlich eine Kraft wirksam sein, und es mußte daher meine Aufgabe sein, festzustellen, welche Kraft die Verbiegungen hervorruft, wo und wie sie angreift. Neben der im Säuglingsalter wohl bedeutungslosen statisch-mechanischen Beanspruchung des Knochens steht wohl die Einwirkung der Muskulatur auf die Scapula maßgebend im Vordergrund. Sie ist der Hauptfaktor bei der Auslösung einer Verbiegung, besonders wenn sie in Tätigkeit versetzt wird. Aber auch in der Ruhe sind ja die Muskeln niemals ganz entspannt, sondern befinden sich außer in tiefer Narkose dauernd in

einem Tonus. Wie und wo die Muskeln einwirken, geht aus ihrer Zugrichtung und ihrem Ansatz hervor.

Das für die Rachitis prädestinierte Alter zeigt noch einen im Wachstum begriffenen Knochenbau, und der Angulus inf. sowie der Margo vertebralis sind teils noch knorpelig angelegt. Somit wirkt die Muskulatur, die ja auch am Knorpel ansetzt, teils erst indirekt auf den Knochen ein; dies spielt aber in der Auswirkung der Zugkräfte keine Rolle, denn der Knorpel überträgt die Kraft auf den Knochen.

Der Muskel, der schon sehr früh beim Kinde gebraucht wird und an dem Schulterblatt ansetzt, ist der *Musc. serratus anterior*. Er tritt

Abb. 2. Leichte Abknickung des Ang. inf. bei Rachitis.

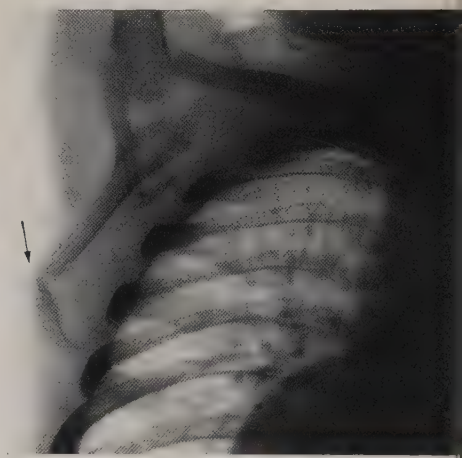


Abb. 3. Stärkere Abknickung des Ang. inf. bei Rachitis.

besonders bei der typischen Schlafhaltung des Kindes (= zur Körperachse vertikaler Humerus mit in dem Ellenbogengelenk um 90° nach oben gebeugten Unterarm) in Funktion. Der Musc. serratus ant., den Abb. 4 darstellt, ist in dem Ansatz seiner drei verschieden starken Teilen charakteristisch. Der stärkste Teil, die von der 4. bis 9. Rippe kommende Pars inferior, setzt innen an dem starken Angulus inf., der dicke, von der 1. und 2. Rippe entspringende Teil an dem kräftigen Angulus medialis scapulae, und der schwächste, mittlere Anteil an dem dünnen Margo vertebralis zwischen den beiden Anguli an. Der physiologische Muskelzug, der die Scapula nach vorn und unten zieht, muß sich an dem entkalkten Knochen natürlich in einer Verbiegung nach innen auswirken, da ja der Musc. serratus ant. am Innenrand des Margo vertebralis inseriert. Der stärkste Teil, die Pars. inf., setzt am Angulus inf. an und ist demnach mit eine Ursache für die Einknickung des Margo vertebralis in dem beschriebenen Locus min. resist.

Als weiteres ursächliches Moment für die Einknickung kommt der *Musc. rhomboides* in Frage, dessen Ansatz aus Abb. 5 hervorgeht. Der Musc. rhomboides greift, von den unteren 4 Hals- und oberen 4 Brustwirbeln kommend, am Außenrand des Margo vertebralis unterhalb des Trigonum spinae an; er zieht die Scapula medial und nach oben. Aber nicht immer ist sein Ansatz gleichmäßig auf den Margo vertebralis verteilt, sondern häufig ist ein Sehnenbogen vorhanden, der nach *Braus* den Muskelzug durch diese Sehne dem Angulus inf. zuleitet. *Frey* zeigte, daß sich der Ansatz der Sehne im extremen Fall ganz auf den Angulus inf. beschränken kann (siehe Abb. 5 b), er kann aber auch das untere $^1/_3$—$^2/_3$ des Margo vertebralis als Ansatz benutzen (siehe Abb. 5 a). Übereinstimmend mit dem Italiener *Balli* kam *Frey* auf etwa 47%, bei denen ein mehr oder minder großer Sehnenbogen vorhanden ist; bei Neugeborenen liegt die Zahl etwa bei 38%, da sich ein Sehnenbogen erst im Laufe des Lebens auszubilden vermag. Wenn auch in der Mehrzahl der Fälle kein Sehnenbogen vorhanden ist, so kann man aus seinem zeitweiligen Auftreten doch darauf schließen, daß der untere Teil des Musc. rhomboides die Hauptkraft besitzt. Auch er greift wieder am Angulus inf. an und stellt ebenfalls eine Komponente dar, die eine Abknickung des Margo vertebralis in dem Punkte verminderter Festigkeit verursachen kann.

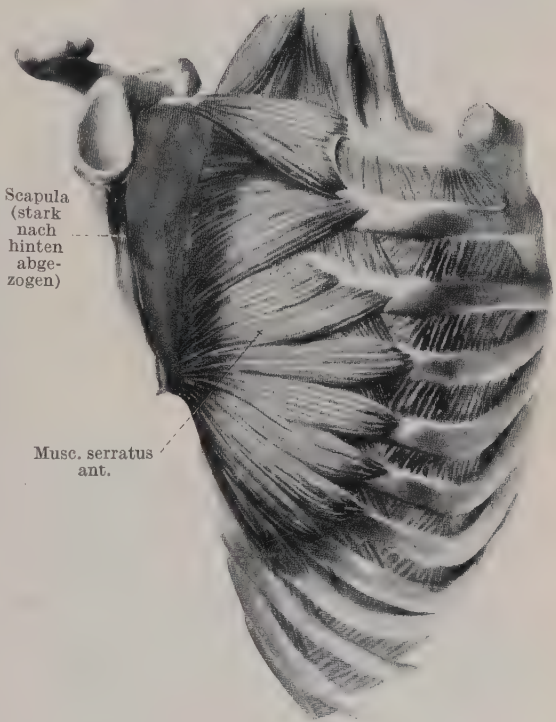


Abb. 4. Musc. serratus ant. (Aus *Spalteholz*, Bd. 2.)

Ob der *Musc. subscapularis*, der die Fossa subscapularis ausfüllt, eine Ursache für die Verbiegung darstellt, scheint ebenfalls nicht ganz verneint werden zu können.

Der *Musc. latissimus dorsi* überdrückt vom Becken aufsteigend den Angulus inf. von außen auf seinem Wege zum Tuberculum minus humeri und erschwert so, indem er den Angulus inf. an den Thorax preßt, eine

Abknickung des Angulus inf. nach außen, wenn er auch nicht aktiv am Schulterblatt angreift.

Eine Abknickung des Angulus inf. nach außen konnte ich bei meinen Untersuchungen niemals feststellen, doch können bei Thoraxaufnahmen mit seitlicher Armhaltung leicht durch Superpositionen im Röntgenbild Abknickungen des Angulus inf. nach außen vorgetäuscht werden. Diese Erscheinung tritt bei der Armhaltung nach oben niemals auf, und abgesehen von der Anatomie der Scapula spricht außer ihr auch noch einer meiner untersuchten Fälle (nämlich der Fall Mohr) dafür, daß die scheinbare Abknickung des Angulus inf. nur eine Superposition im Röntgenbild darstellt. Es sei daher der Fall (Mohr), von dem mir

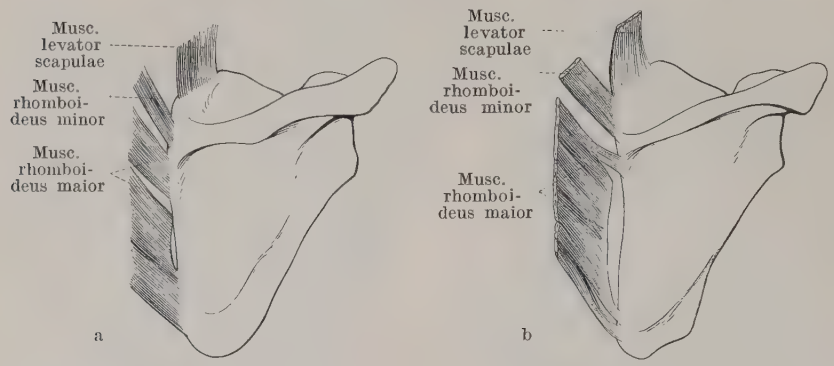


Abb. 5. Ansatz des Musc. rhomboides und seine Variationen nach *H. Frey*.

zufällig Aufnahmen mit seitlicher Armhaltung als auch solche mit emporgestreckten Armen zur Verfügung standen, hier näher beschrieben.

Die Abb. 6 und 7 stammen beide von demselben Fall, doch unterscheiden sie sich dadurch, daß Abb. 6 eine Aufnahme mit nach oben gehaltenen, Abb. 7 eine Aufnahme mit seitlich gehaltenen Armen zeigt. Während man auf dem ersten Röntgenbild nichts von einer Abknickung des Angulus inf. nach außen erkennen kann, tritt sie auf dem zweiten scheinbar zutage. Vergleicht man nun die Daten, an denen die Aufnahmen gemacht wurden, so fällt auf, daß die Aufnahme mit seitlicher Armhaltung nur 3 Tage später als die erste Aufnahme gemacht ist. Es handelt sich also bei der Abknickung des Angulus inf. nach außen, um eine Superposition im Röntgenbild, denn es ist wohl kaum möglich, daß eine derartige Veränderung im Verlauf von 3 Tagen auftreten kann.

Die *Deformitäten*, die klinisch manchmal palpabel sind, zeigen neben der Abknickung in dem Punkte verminderter Festigkeit noch eine Biegung der Scapula nach innen, deren Scheitelpunkt etwa in der Mitte des Margo vertebralis zwischen Trigonum spinae und Angulus inf. liegt (siehe Abb. 8, S. 8). Bei dem hier abgebildeten Fall (Funk), der eine sehr schwere Rachitis aufwies, sieht man in Abb. 8 deutlich die stark

deformierte Scapula. Es ist erklärlich, daß derartige Veränderungen, die ich noch in 2 weiteren Fällen fand, eine ganz hochgradige Rachitis voraussetzen. Der Knochen ist soweit entkalkt, daß nun auch die schwächeren, am oberen Teil des Margo vertebralis ansetzenden Muskeln im Sinne einer Biegung einwirken. Neben den oberen Teilen des Musc. serratus ant. und des Musc. rhomboides (Rhomboides minor) kommen noch der Musc. levator scapulae und die Pars transversa und ascendens des Musc. trapezius in Betracht. Es sind jetzt zwei Zugkräfte vorhanden, die der am oberen Teil des Margo vertebralis und die der am unteren Teil ansetzenden Muskeln. Aus ihrer Resultante entsteht die jeweilige Biegung des Margo vertebralis. Die von *Weber, Fick, Ludwig* und dem Anatomen *Henke* als wichtigste Ursache für die Knochendeformität hingestellte Belastung kommt wohl bei der Scapula ebensowenig in Frage wie die Deformierung von rachitischen Knochen durch Handhabungen wie Wickeln und Baden. Hier handelt es sich wohl mehr um ein Mißverhältnis von Widerstandsfähigkeit des Knochens und mechanische Beanspruchung durch die Muskulatur. Selbst schwere Deformitäten bilden sich, wie der obige Fall Funk (Abb. 8 und 9) zeigt, mit der Abheilung der Rachitis weitgehend zurück.

Abb. 6 Fall Mohr, Aufnahme vom 16. 5. 33.

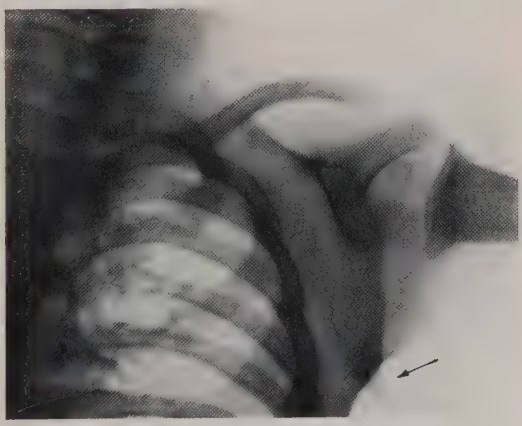


Abb. 7. Fall Mohr, Aufnahme vom 19. 5. 33.

Umbauzonen,

die im Jahre 1920 erstmalig von *Looser* beschrieben wurden und bisher nur an den Rippen, der Clavicula, am Femur und Radius, an der Ulna und in seltenen Fällen an der Patella bekannt sind, treten auch, wie ich

bei meinen Untersuchungen feststellen konnte, an der Scapula auf, und zwar verlaufen sie an den Stellen des Margo vertebralis, an denen der Scheitelpunkt der Biegung bei den Deformitäten liegt.

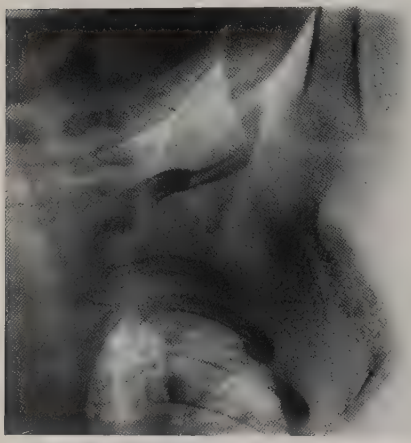


Abb. 8. Fall Funk: Deformierte Scapula.

Abb. 9. Fall Funk: Die Deformität hat sich zurückgebildet.

Die Umbauzonen treten nur auf dem Röntgenbild in Erscheinung, und zwar in Form einer streifenförmigen Aufhellungszone, die im Gegensatz zur Fraktur glatt begrenzt ist. Klinisch machen die Umbauzonen

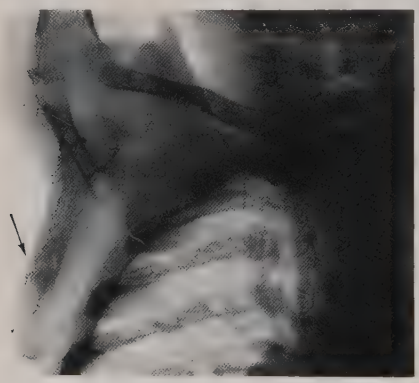


Abb. 10. Fall Zieberth: Umbauzone an der Scapula.

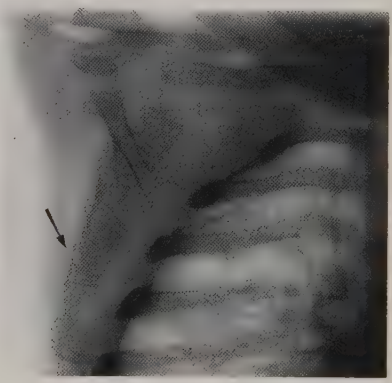


Abb. 11. Fall Zieberth: Die Umbauzone an der Scapula ist verkalkt.

keine Erscheinungen, die typischen Frakturzeichen (Crepitatio, Funktio laesa, abnorme Beweglichkeit und Hämatom) fehlen.

Als Ursache für die Entstehung von Umbauzonen stellte *Looser* eine lacunäre Resorption der alten Knochenlamellen der geschädigten Knochensubstanz fest. Der lamellöse Knochen, der gegen chronische

und mechanische Reize sehr empfindlich ist, wird zunächst durch geflechtartigen, kalklosen Knochen ersetzt. Die Reizung besteht an der Scapula eben in Form des dauernden Muskelzuges. *Looser* spricht von einer subfrakturellen Schädigung oder kleinen Infraktionen, die auf dem Scheitelpunkt der Krümmung entstehend, der Bildung einer Umbauzone vorausgehen könne. *Walter* ist der Ansicht, daß die Umbauzonen durch immer wiederkehrende Beanspruchung in einer Richtung entstehen, die biegend auf den Knochen einwirkt, und *Küntscher* bewies an Hand des Dehnungslinien-Verfahrens, daß die Umbauzonen stets nach Lage und Verlauf der stärksten Zugspannung entsprechen müssen, eine Bestätigung der

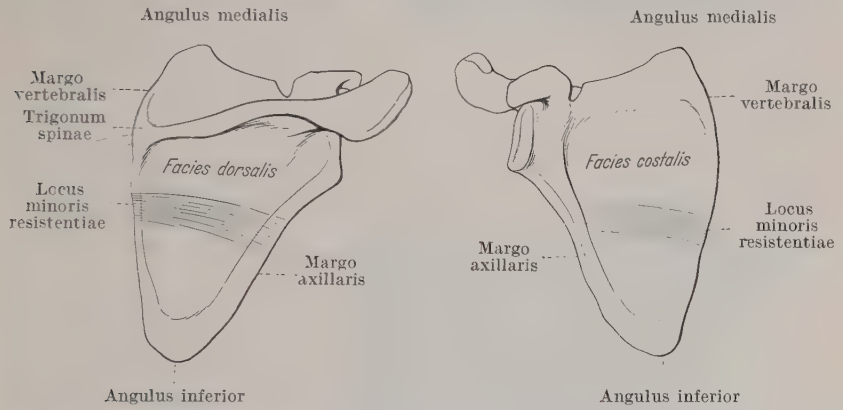


Abb. 12. Darstellung der Sprünge in der Lackschicht bei Biegung der Scapula nach innen.

*Walter*schen Ansicht, da bei der Biegung starke Zugspannungen auftreten.

Auch an dem Schulterblatt fallen die Punkte, an denen sich Umbauzonen bilden, mit den Stellen stärkster Zugspannung zusammen, und die Zugspannung entsteht auch hier durch Biegung, denn der Scheitelpunkt der Biegung des Margo vertebralis bei den Deformitäten liegt — wenn man die Röntgenbilder vergleicht (siehe Abb. 8 und 10) — nahezu in der Höhe, an der die Umbauzonen auftreten. Abgesehen davon bestätigten auch die Versuche mit dem Dehnungslinien-Verfahren, für die mir Herr Prof. *Siegmund* freundlicherweise einige Schulterblätter von Säuglingen aus dem Material des pathologischen Institutes der Universität zur Verfügung stellte, daß die Stellen der Umbauzonen den Orten stärkster Spannung entsprechen. Die Sprünge in der Lackschicht verlaufen immer in einer Richtung, und zwar senkrecht zur größten Zugspannung. In Abb. 12 habe ich die Sprünge gezeichnet, die bei Biegung des Margo vertebralis nach innen durch Zug am Angulus medialis und Angulus inf. in der Lackschicht, mit der ich die Scapula überzogen hatte, auftraten. Man sieht die Sprünge durchweg an den Stellen am dichtesten und

zuerst auftreten, an denen auch die Umbauzonen verlaufen. Letztere entsprechen also auch hierden höchsten Zugspannungsspitzen.

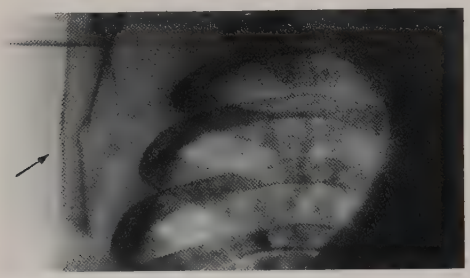


Abb. 13. Fall Göttsch: Scapula mit Infraktion.

Manchmal treten die Umbauzonen an Stellen früherer Infraktionen auf, es können sich aber auch an Stellen, wo Umbauzonen entstanden waren, später Infraktionen bilden. Die Bildung von Umbauzonen nach Infraktionen führt *Küntscher* auf die am Boden einer Infraktion vorhandene Anhäufung von Kraftlinien zurück, eine Folge der „Kerbwirkung" sei die Umbauzone dann. Auf dem Boden der Infraktion werden die an der Oberfläche des Knochens verlaufenden Kraftlinien zusammengedrängt, dieses gibt nach *Küntscher* dann den Anstoß zur Bildung eine Umbauzone.

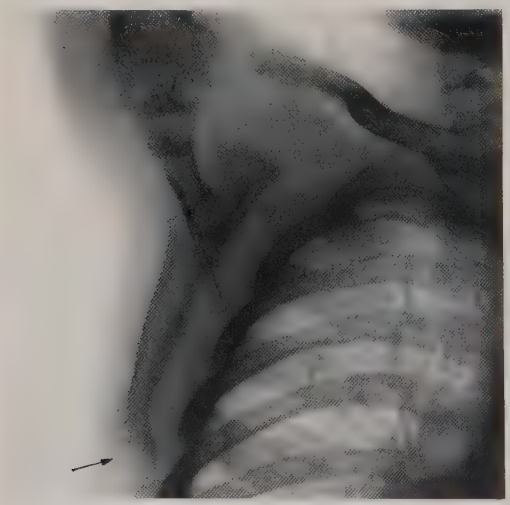


Abb. 14. Fall Küster: Ausfransung des Angulus inf.

Heilt die Rachitis ab, so verkalkt die Umbauzone, und man kann auf dem Röntgenbild dann den sich gegen den anderen Knochen deutlich abhebenden starken Kalkschatten erkennen (s. Abb. 11, S. 8). Das überdichte Aussehen der neu verkalkten Zone entsteht dadurch, daß der Kalk ja nicht in normale Spongiosa, sondern in überdichtes, osteoides Gewebe eingelagert wird.

Infraktionen

weist das Schulterblatt sehr selten auf, und ich konnte nur einen einzigen Fall einer Infraktion entdecken, den Abb. 13 zeigt.

Aus der Seltenheit des Auftretens der Infraktion an der Scapula zu schließen, ist es wahrscheinlich, daß das Schulterblatt besonders mit der Bildung von Umbauzonen auf den Muskelzug hin reagiert, und ich hatte Gelegenheit, einen Fall (= Fall Hanke) zu beobachten, bei dem sehr viele Knochen infrakturiert waren, während die Scapula eine Umbauzone aufwies.

Neben den beschriebenen drei Hauptveränderungsformen fand ich in vielen Fällen von Rachitis noch eine *Ausfransung und Becherform des Angulus inf.*, ähnlich der bei Rachitis auftretenden ausgefransten und gebecherten Schaftenden (s. Abb. 14).

Die Becherform ist ja erst ein sekundäres Formprodukt, hervorgerufen durch mechanisch-funktionelle Einflüsse. Der nur spärlich vorhandene Kalk ladet sich immer dort ab, wo der Knochen durch Druck oder Zug am meisten belastet wird; die Becherform stellt nur einen architektonischen Schutz gegen funktionelle Schäden dar, ein Beweis dafür, daß auch der Angulus inf. unter hoher funktioneller Beanspruchung steht.

Zusammenfassung.

Die Rachitis ruft auch an der Scapula in einem ziemlich hohen Prozentsatz pathologische Formveränderungen hervor, die im Röntgenbild deutlich nachgewiesen werden können. Für die Röntgenaufnahme eignen sich nicht alle Stellungen der Scapula. Einen guten Überblick gewährleistet eine Aufnahme, bei der die Arme des Patienten in einem Winkel von etwa 135° zur Körperachse nach vorne und oben gehalten werden.

Die Veränderungen, die mit Ausnahme der Umbauzonen stets doppelseitig auftreten, konnte ich einteilen in drei Hauptformen: 1. Verbiegungen der Scapula nach innen. 2. Umbauzonen. 3. Infraktionen.

Neben diesen drei Hauptformen treten am Angulus inf. häufig auch becherförmige Ausfransungen auf, ähnlich wie sie für die Schaftenden charakteristisch sind.

Die Ursache für alle Veränderungen ist das Mißverhältnis zwischen Widerstandsfähigkeit des Knochens und mechanischer Beanspruchung durch die Muskulatur.

Verbiegungen der Scapula nach innen, die fließende Übergänge von den leichten Formen bis zu den Deformitäten zeigen, treten in leichten und mittelschweren Rachitisfällen in einem über dem Angulus inf., auf dem Margo vertebralis gelegenen Locus minoris resistentiae auf. Als wirksame Muskeln kommen vor allem der Musc. serratus ant. (Pars inferior) und der Musc. rhomboides, der manchmal einen Sehnenbogen aufweist, durch den er besonders auf den Angulus inf. wirkt, in Betracht, weniger der Musc. subscapularis. Ist der Entkalkungsvorgang weit fortgeschritten, so kommt es zu Deformitäten, die dadurch zustande kommen, daß neben den genannten Muskeln auch die weiter oben am Margo vertebralis ansetzenden Muskeln, Musc. rhomboides minor, Musc. lerator scapulae und der obere Teil des Musc. subscapularis, sich im Sinne der Biegung auf den entkalkten Knochen auswirken. Die Resultante dieser beiden Muskelgruppen ergibt eine Umbiegung des Margo vertebralis, deren Scheitelpunkt etwa in der Mitte zwischen

dem Trigonum spinae und dem Angulus inf. liegt. An dieser Stelle liegt eine Zugspannungsspitze, was ich durch das Dehnungslinien-Verfahren nachweisen konnte.

An den Stellen größter Zugspannung treten auch Umbauzonen auf. Der lamellöse Knochen, der gegen chronisch-mechanische Zugbeanspruchung sehr empfindlich ist, wird resorbiert und durch geflechtartigen ersetzt. Auf dem Röntgenbild hat man den Eindruck einer Kontinuitätstrennung, die aber im Gegensatz zur Fraktur glatt begrenzt ist und auch klinisch die typischen Fraktursymptome vermissen läßt. Die in dieser Arbeit erstmalig beschriebene Umbauzone der Scapula entspricht in ihrem Entstehungsmechanismus und ihrem Aussehen den an anderen Knochen bisher bekannten Umbauzonen.

Tritt Heilung der Rachitis ein, so lagert sich in die Umbauzonen Kalk ein. Da diese Kalkeinlagerungen in überdichtes, osteoides Gewebe erfolgen, sieht man auf dem Röntgenbild dann einen überaus starken Kalkschatten auftreten. Auch die Deformitäten bilden sich mit der Heilung der Rachitis weitgehend zurück.

Infraktionen zeigt die Skapula selten.

Literaturverzeichnis.

Frey: Z. Anat. **68**, 277 (1923); **74**, 240 (1924). — *Gralka:* Röntgendiagnostik im Kindesalter (Rachitis), S. 32. 1927. — *Küntscher:* Zbl. Chir. **1934**, Nr 37, 2130. — Chirurg **1936**, H. 11, 441. — Arch. klin. Chir. **182**, 521 (1935). — *Looser:* Dtsch. Z. Chir. **152**, 210 (1920). — *Ruckensteiner:* Radiol. praktica **15**, 20 (1931). — *Silverstein* and *Spencer:* Arch. of Pediatr. **49**, 830 (1932). — Erg. inn. Med. **28**.

Kieler Universitätskinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.
[Vorstand: Prof. Dr. *C. Noeggerath*].)

Zur Therapie des Coma diabeticum bei Kindern.

Von
Dr. H. Hungerland.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Mai 1937.)

In seiner letzten Arbeit über die eiweißarme Früchte-Gemüse-Dauerkost beim kindlichen Diabetes mellitus betont *Fanconi* [1], daß er die Insulindosierung sehr vorsichtig gestaltet, daß er in den letzten Jahren „nie mehr als 20 E (auch im tiefen Koma...) gespritzt" hat und daß er eine Wiederholung der Einspritzung erst nach 2—4 Stunden vornimmt.

Gerda Lindner [2] veröffentlichte vor kurzem die erfolgreiche Überwindung eines verschleppten Coma diabeticum bei einem 13jährigen Mädchen. In ihrem Fall kam das Kind mit einem Blutzucker von 725 mg-% in schwerstem komatösem Zustand in die Klinik und erhielt in den ersten 24 Stunden 710 E Insulin bei gleichzeitiger reichlicher Flüssigkeitszufuhr. In der letzten Zeit konnten an unserer Klinik ebenfalls durch sehr viel höhere Dosen als sie *Fanconi* empfiehlt bei 2 Kindern schwerste komatöse Zustände überwunden werden. Es soll deshalb hier nochmals auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, gegebenenfalls eine energische Insulinbehandlung durchzuführen und dabei nicht vor selbst sehr hohen Insulindosen zurückzuschrecken, die vielleicht die einzige Rettung bilden können. Wir selbst haben, wie ich jetzt glaube, infolge zu vorsichtiger und zögernder Insulindosierung in den letzten Jahren 2 Fälle verloren. Die geretteten Fälle, und mit ihm ein dritter Fall, sollen auch deshalb geschildert werden, weil bei zweien der Kinder im Koma ein Symptomenkomplex entwickelt war, auf den vor kurzem *Linneweh* [3] und *Bessau* [4] aufmerksam gemacht haben. Es fanden sich bei diesen Kindern im Koma eine brettharte Bauchdeckenspannung und profuses Erbrechen. *Bessau* hat bei dieser Gelegenheit ausführlich auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, die durch diese Symptome entstehen können, hingewiesen.

Im folgenden gebe ich die Besprechung der einzelnen Krankengeschichten:

1. *Ernst, R.,* geb. 27. 11. 22. (Aufnahmebuch Nr. 127/1937).

Familienanamnese o. B. *Eigene Anamnese.* Normale Geburt und normale Entwicklung; angeblich bisher nur einmal an Otitis media erkrankt. — Seit Herbst 1936 fällt dem Vater auf, daß das Kind viel mehr ißt als früher und sehr starken

Durst hat; dabei angeblich gute Gewichtszunahme. In den letzten 3 Wochen auffallend matt und müde. Durst hat zugenommen, und trotz reichlichen Essens ist Gewichtsabnahme eingetreten. In der letzten Nacht vor der Aufnahme starke Unruhe; Patient kann nicht schlafen, klagt dauernd über Durst. Am Morgen ist Patient etwas benommen, reagiert noch auf Anruf. Der zugezogene Arzt weist das Kind am 27. 1. 37 mittags wegen Coma diabet. in die Klinik ein.

Status praesens. 13jähriger Knabe in stark reduziertem Ernährungszustand; Haut auffallend trocken; Augen tief eingefallen, haloniert; Bulbi weich; vollkommen benommen. Pupillen reagieren auf Licht. — Typische, pausenlose *Kußmaul*sche Atmung. Puls kaum palpabel, etwa 100 in der Minute. Extremitäten kalt, livide verfärbt. Abdomen fast „bretthart" gespannt, etwas eingezogen, dauerndes schweres Erbrechen. Harn: 5% Zucker, Aceton und Acetessigsäure stark +. Blutzucker 1000 mg-% (!). Es wurden sofort 30 E Insulin intramuskulär gegeben und wenig später 300 ccm Ringerlösung unter die Haut der Oberschenkel gespritzt. Nach 1 Stunde wurden 50 E und dann fortlaufend in Abständen von $^1/_2$—1 Stunde 40—60 E Insulin intramuskulär gespritzt. 2 Stunden nach der Aufnahme wurden weitere 300 ccm Ringerlösung unter die Brusthaut gespritzt und nach 5 Stunden, da das profuse Erbrechen immer noch anhielt, wurde eine rectale Dauertropfinfusion verabfolgt, wobei innerhalb 4 Stunden etwa 750 ccm Normosal eingeführt wurden.

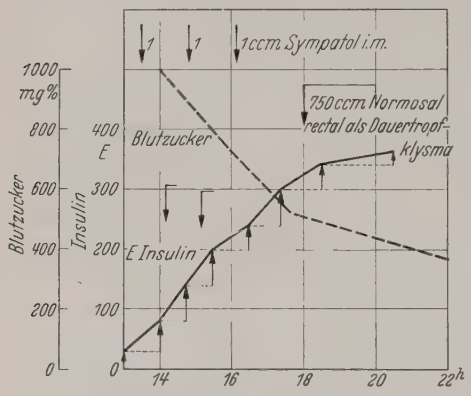


Abb. 1. Kind E. R. Bei ↓ je 300 ccm Ringerlösung subcutan.

Die konsequente Zufuhr der Salzlösungen wurde vor allem auf Grund der Angaben *N. Poczkas* und *F. Steigerwalds* [5] durchgeführt. Diese Forscher erklären auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die Insulinresistenz möglicherweise mit einem „Absinken des Blutkochsalzspiegels" zusammenhängen könnte. Wenn auch im Kindesalter Insulinresistenz äußerst selten ist, so war bei einem Blutzucker von 1000 mg-% an die Möglichkeit einer Insulinresistenz zu denken. Zur Unterstützung des schwer darniederliegenden Kreislaufes wurde wiederholt 1 ccm Sympatol i.m. gegeben, das sich sehr gut bewährte und von dem bekannt ist, daß es den Blutzucker kaum beeinflußt [6] (Abb. 1).

Die Einzelheiten der Dosierung sind aus der beigefügten Kurve leicht ersichtlich. Wir sehen, wie der Blutzucker rasch abfällt, nach etwa 3 Stunden bereits von 1000 mg-% auf 730 mg-%, weitere 2 Stunden später auf 510 mg-% abgesunken ist und am folgenden Morgen um 8 Uhr (auf der Kurve nicht mehr eingetragen) den relativ sehr tiefen Wert von 90 mg-% erreicht hat. Innerhalb von 6 Stunden erhielt das Kind 340 E Insulin, daneben die Ringerinfusionen. Das Kind erholte sich bald: Nach etwa 9 Stunden war es wieder ansprechbar; der Puls war gut gefüllt; das Erbrechen hatte nachgelassen. In der Nacht erhielt das

Kind nur noch 40 E Insulin. Während der ganzen Behandlung wurde *kein* Zucker verabfolgt.

2. *Horst, D.*, geb. 18. 2. 32 (Aufnahmebuch Nr. 119/1937).

Familienanamnese o. B. *Eigenanamnese.* Normale Geburt. Geburtsgewicht $4^1/_4$ kg, normale Entwicklung; mit $^3/_4$ Jahren Keuchhusten; auffallend schnelles Wachstum. In den letzten Wochen fällt der Mutter Blässe und starke Müdigkeit des Kindes auf. Am 16. 1. 37, die Mutter war zur selben Zeit an Grippe erkrankt, erbrach das Kind zu wiederholten Malen. Auf Pfefferminztee jedoch schnelle Besserung. Am 17. 1 hatte das Kind Fieber (38,2°), ohne besondere Beschwerden zu äußern. Das Kind blieb jetzt trotzdem im Bett, Temperatur wurde nicht mehr gemessen, das Kind war relativ munter und spielte, klagte nur über Durst und Müdigkeit. Das Kind erhielt während dieser Zeit vor allem „leichte Speisen": Eier, Pudding, Milch, Breie, Fruchtsäfte, Obst. Das Kind aß gut, nahm aber trotzdem dauernd an Gewicht ab. — Am 25. 1. 37 war das Kind auffallend unruhig, „fiel direkt zusammen"; die Unruhe steigerte sich gegen Abend; der zugezogene Arzt verordnete Traubenzucker p.o., der aber nach 2 Stunden erbrochen wurde. Temperatur 36,4°. Das Kind ließ den ganzen Tag über und auch während der Nacht auffallend viel und hellen Harn. Am 26. 1. 37, morgens 7 Uhr, rief das Kind zum letztenmal, dann wurde es bewußtlos. Der zugezogene Arzt wies es in die Klinik, wo es um 9 Uhr aufgenommen wurde.

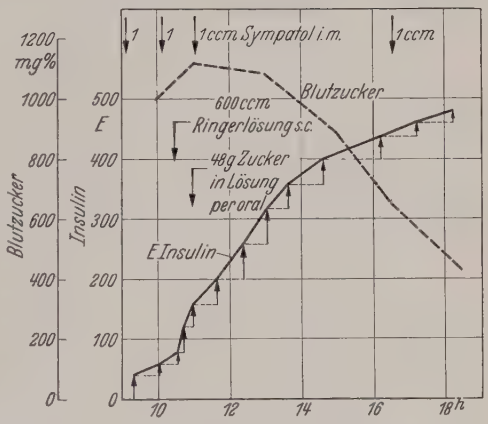


Abb. 2. Kind H. D.

Status praesens. 5jähriger, großer Knabe; außerordentlich stark abgemagert; Haut äußerst trocken, läßt sich in Falten abheben. Kind ist vollkommen benommen, reagiert nicht auf Anruf. Vertiefte beschleunigte Atmung; jedoch keine typische pausenlose *Kußmaul*sche Atmung. Bulbi sind weich, Pupillen reagieren auf Licht. Augen tief eingefallen, haloniert; beim Versuch, Kind zu trinken zu geben, häufiges Verschlucken. Die getrunkene Flüssigkeit wird immer wieder erbrochen. Im *Harn:* 5% Zucker, Aceton und Acetessigsäure stark +, Eiweiß + und reichlich Komazylinder. *Blutzucker* über 1100 mg-% (!). Puls klein, schlecht gefüllt, sehr frequent, regelmäßig. Es werden sofort 1 ccm Sympatol i.m., 40 E Insulin i.m. und 600 ccm Ringerlösung s.c. gespritzt. Außerdem wird fortlaufend versucht, löffelweise Emser Wasser zu verabfolgen. In der Folgezeit wird in Abständen von $^1/_2$—1 Stunde 40—60 E Insulin gespritzt, wiederholt Sympatol gegeben und 48 g Traubenzucker in Lösung innerhalb $^1/_2$ Stunde verabreicht, auch die wird teilweise erbrochen. Die Einzelheiten sind aus der beigefügten Abb. 2 ersichtlich.

Es gelingt innerhalb von 11 Stunden den Zustand wesentlich zu bessern. Abends gegen 20 Uhr ist die Atmung ruhiger geworden, der Turgor des Gewebes deutlich besser, die Benommenheit fast geschwunden. Im Laufe der Nacht weitere Besserung. Am 27. 1. ist das Kind klar, aber es besteht noch immer Erbrechen. Blutzucker morgens 7 Uhr

217 mg-%. Es werden nochmals 20 E Insulin gegeben und über den Tag verteilt 50 g Zucker in Lösung, reichlich Flüssigkeit (Bohnenkaffee und Citronenwasser) zugeführt. Der 5jährige Knabe erhielt also innerhalb von 9 Stunden 475 E Insulin und neben der Ringerinfusion nur 48 g Zucker, die teilweise erbrochen wurden. Als Kreislaufmittel bewährte sich auch hier Sympatol.

3. *Pius, F.*, geb. 29. 4. 24 (Aufnahmebuch Nr. 233/1937).

Familienanamnese o. B. *Eigenanamnese.* Mit $1^1/_4$ Jahren laufen gelernt, mit 5 Jahren Masern; sonst nie wesentlich krank gewesen. Seit etwa 1 Jahr fällt auf, daß das Kind großen Durst hat; er soll nicht übermäßig viel gegessen haben, doch habe er „immer guten Appetit" gehabt. Am 3. 3. klagt das Kind plötzlich über schlechtes Sehen, nachdem bisher weder dem Kind noch in der Schule etwas aufgefallen war. Der zugezogene Arzt wies das Kind wegen *Cataracta diabetica* in die Klinik, wo es am 8. 3. 37 aufgenommen wurde.

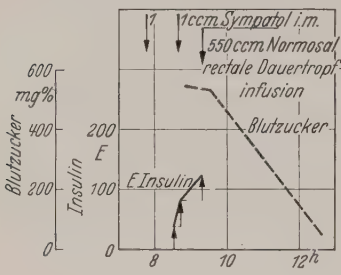


Abb. 3. Kind P. F.

Status praesens. 13jähriger, stark abgemagerter Knabe mit auffallend trockener Haut. Die Augen zeigen eine leichte Conjunctivitis und beiderseits dichte Cataracta diabetica (Visus Handbewegungen in 1 m); im Munde zeigt sich eine starke Paradentose und mehrere cariöse Zähne. Die Schilddrüse ist deutlich vergrößert. Das Abdomen stark aufgetrieben, mit deutlicher Rectusdiastase oberhalb des Nabels, im rechten Unterbauch palpiert man eine mit Kot gefüllte Darmschlinge. Der weitere interne Befund bietet keine Besonderheiten. Harn: 7% Zucker, Aceton ++, E. —. Sediment o. B. Patient erhält am Abend, da keine Zeichen für ein drohendes Koma bestanden, noch die übliche Abendmahlzeit. Am folgenden Tage sollte die Behandlung beginnen. An diesem Tag, 9. 3., morgens 7 Uhr, ist der Patient munter, zeigt keine auffallenden psychischen oder körperlichen Veränderungen. Um 7 Uhr 30 Min. fällt der Schwester auf, daß das Kind sehr blaß ist und tief und beschleunigt atmet. Patient klagt über starke Schmerzen in der Herzgegend. 8 Uhr 30 Min. sehe ich den Patienten mit schneller, vertiefter stöhnender Atmung. Der Leib ist eingefallen, bretthart gespannt und äußerst druckempfindlich. Das Kind hat starken Durst, der Puls ist klein und sehr frequent, die Zunge trocken und borkig belegt. Patient ist deutlich benommen und erbricht wiederholt. Im Harn: Zucker 7%, Aceton +++, E. schwach +, Ubg. schwach +, im Sediment vereinzelte Erythrocyten und Leukocyten, keine Komazylinder, die merkwürdigerweise erst am folgenden Tag im Harnsediment beobachtet werden. Es werden sofort 40 E Insulin gespritzt, nach 10 Min. nochmals 40 E und 35 Min. später wieder 40 E Insulin i.m. gegeben (innerhalb 1 Stunde 120 E); gleichzeitig wird Sympatol i.m. gespritzt und für reichliche Wasserzufuhr gesorgt. Das Kind trinkt innerhalb 1 Stunde 3 Flaschen Emser Wasser, die teilweise wieder erbrochen werden. Die Einzelheiten sind aus Abb. 3 ersichtlich.

Der Blutzucker, bei Beginn des Komas 542 mg-%, fällt schnell ab und ist 12 Uhr 30 Min. bereits auf 72 mg-% abgefallen.

Der Verlauf des zuletzt beschriebenen Komas ist nicht so sehr deshalb interessant, weil hier besonders große Insulindosen gegeben worden waren (immerhin wurden auch hier innerhalb einer Stunde 120 E Insulin

vertragen), sondern wegen der hier wieder auftretenden peritonitisähnlichen Erscheinungen.

Zusammenfassung.

Im Verlauf von drei diabetischen Komata kann 2mal brettharte Bauchdeckenspannung und Schmerzempfindlichkeit des Abdomens beobachtet werden, die bei dem gleichzeitig bestehenden starken Erbrechen an das Symptomenbild einer Peritonitis erinnern. Bei zwei Fällen findet sich im Beginn der Behandlung ein Blutzuckergehalt von 1000 mg-% und mehr. Es gelingt in beiden Fällen durch Insulingaben in großen Dosen und subcutane Injektion von reichlich Ringerlösung das schwere Koma zu überwinden. Die verabfolgten Insulinmengen überschreiten die von *Fanconi* [1] empfohlene Dosierung bei weitem.

Literatur.

[1] *Fanconi, G.:* Jb. Kinderheilk. **144**, 311 (1935). — [2] *Lindner, G.:* Mschr. Kinderheilk. **67**, 37 (1936). — [3] *Linneweh:* Kipra **1937**, 135. — [4] *Bessau:* Kipra **1937**, 135. — [5] *Poczka, N.* u. *F. Steigerwald:* Z. exper. Med. **96**, 20 (1935). — [6] *Bertram, F.:* Zbl. inn. Med. **1931**, 34.

Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br.

(Aus der Kinderklinik der Universität Marburg a. L.
Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg*.)

Die Indikationen der Rachitisbehandlung mit einmaliger Dosis von Vitamin D_2 (Vitaminstoß).

Von
Hellmut Braulke.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 14. Mai 1937.*)

Geschichtliches.

Bei Versuchen, mit AT 10 eine Einwirkung auf die Spasmophilie zu erzielen, beobachtete *Harnapp* [1] 1935 eine schnelle Heilung nicht nur der Spasmophilie, sondern auch der sie begleitenden Rachitis. Es stellte sich heraus, daß dieser Erfolg nicht dem AT 10 an sich, sondern einer Verunreinigung des anfänglich dargestellten Präparates mit großen Mengen des antirachitisch wirksamen Vitamin D zuzuschreiben war. Da das Präparat in einer einmaligen Dosis gegeben worden war, konnte damit bewiesen werden, daß die einmalige Verabfolgung einer größeren Menge von Vitamin D zur Rachitisheilung genügte.

Es lag auf der Hand, welche Vorteile diese Anwendungsart haben würde, wenn sich beweisen ließ, daß unter ihr die Rachitis ebenso heilen würde, wie bei der bisher geübten protahierten Behandlung mit Vigantol. Insbesondere mußte geprüft werden, ob die einmalige Gabe größerer Vitamin-D-Mengen die Gefahren einer Schädigung durch Überdosierung mit sich brächte.

1936 konnte *Harnapp* [2] (und andernorts) über 15 längere Zeit beobachtete Fälle von Rachitis mit Spasmophilie berichten, die mit einem AT 10-freien hochkonzentrierten Vitamin-D-Präparat behandelt waren. Er konnte zeigen, daß die einmalige Verabfolgung von 12—15 mg Vitamin D_2 vollkommene Rachitisheilung herbeiführte, in keinem Fall Schäden verursachte und bei raschem Eintritt der Heilwirkung eine genügend große Wirkungsdauer hinterließ.

In ähnlicher Weise berichtet *Schirmer* [3] auf dem Würzburger Kongreß 1936 über seine Versuche mit einem von Prof. *Holtz* hergestellten Präparat, das aus bestrahlten Sterinen bestand, in erster Linie Vitamin D enthielt und angeblich 100mal so wirksam gewesen sein soll wie das Handelsvigantol. Es wurde an 30 Kinder mit florider Rachitis verabfolgt, von denen 19 eine manifeste bzw. latente Tetanie hatten. Es wurden 0,2—3,5 ccm, gewöhnlich 0,3—0,5 ccm des Präparates in einmaliger Dosis gegeben. In einzelnen Fällen mußten Dosen von 0,3 ccm wegen ungenügender Wirkung wiederholt werden. Schäden hat *Schirmer* auch mit elektrokardiographischer Kontrolle nie beobachtet. Er schließt, daß es möglich sei, mit einmaliger Gabe eines antirachitisch hochwirksamen Sterinbestrahlungsproduktes „einen Heilungseffekt zu erzielen, der dem mit den bisher geübten kurmäßigen Methoden erreichten zeitlich und qualitativ gleichzukommen scheint".

Eigene Versuche.

Wir haben von Oktober 1936 bis April 1937 den „Vitamin D_2-Stoß" bei insgesamt 50 Fällen angewendet. Es handelte sich um ausgewählte und, wie ich betonen möchte, um besonders schwere Fälle von Rachitis

oder solchen Komplikationen bei Rachitis, in denen erfahrungsgemäß mit der bisher üblichen protrahierten Vigantolbehandlung nur ein ungenügender oder ein zeitlich unerwünscht spät einsetzender Erfolg erwartet werden konnte. Aus der klinischen und poliklinischen Beobachtung dieser so behandelten Fälle leiten wir unsere Anschauungen über die

Indikationen des Vitamin-D_2-Stoßes

ab, die wir hiermit erweitern und schärfer, als es bisher geschehen ist, umschreiben wollen. Wir möchten ihn heute bei allen Fällen angewendet wissen, in denen es auf eine rasch einsetzende Rachitisheilung besonders ankommt. Wir rechnen hierzu folgendes:

1. *Manifeste* und *latente Tetanie.*
2. Mittelschwere und schwere Rachitis mit *akuten Infekten,* besonders mit *Pneumonie* und *Pertussis.*
3. *Rachitis gravis* (d. h. solche Fälle, die durch hochgradige Skeletveränderungen, Frakturen, Umbauzonen, Deformationen usw. kompliziert sind).
4. Floride oder nicht vollständige Heilung zeigende Stadien der Rachitis mit *chronisch-fieberhaften* Infekten (bei denen die Vigantolbehandlung alter Art erfahrungsgemäß häufig völlig versagt).
5. Einschließen möchten wir nach unseren Erfahrungen in der poliklinischen Sprechstunde und in der Mütterberatung alle die Fälle florider Rachitis, in denen eine sachgemäße und ausreichende ambulante Vigantolbehandlung nicht gewährleistet erscheint, ohne daß wir jedoch bisher darüber ausreichende praktische Erfahrung gesammelt haben.

Nicht angewendet haben wir das Verfahren in den leichten Rachitisfällen und bei mittelschwerer Rachitis ohne Komplikationen. In diesen leistet die alte Vigantolbehandlung genau so gute Dienste. Keine Erfahrung besitzen wir bisher über die Anwendung des Vitaminstoßes in Fällen, die bereits längere Zeit ohne erkennbaren Erfolg antirachitisch vorbehandelt waren. Wir möchten ihn hierfür entschieden ablehnen, so lange nicht die Ungefährlichkeit dieser Methode auch unter diesen Voraussetzungen erwiesen ist.

Dosierung und Anwendung. Wir verwendeten in allen 50 Fällen das uns von der Firma Merck-Darmstadt zur Verfügung gestellte Versuchspräparat, das in 1 ccm öliger Lösung 15 mg des reinen, kristallisierten Vitamin D_2 enthält. 1 ccm dieser konzentrierten Lösung enthält 600000 internationale antirachitische Schutzeinheiten, also 50mal mehr Vitamin D_2, als das handelsübliche Vigantol*. Die verabfolgte Dosis betrug bei 49 Kindern im Alter von $^3/_{12}$—2 Jahren 1 ccm = 15,0 mg Vitamin D_2. In einem Falle gaben wir bei einer am 50. Lebenstage an Spasmophilie

* Wir verdanken diese Angaben der Firma E. Merck in Darmstadt, der auch hier herzlich gedankt sei.

erkrankten Frühgeburt von 2800 g Körpergewicht und 47 cm Länge nur 0,6 ccm = 9,0 mg Vitamin D_2. Mehr als 15,0 mg brauchten in keinem Falle gegeben zu werden, um eine völlige Rachitisheilung herbeizuführen. Es erübrigt sich fast, zu betonen, daß bei den mit einmaliger Vitamindosis behandelten Kindern alle anderen antirachitischen Maßnahmen ausgeschaltet wurden, sowohl für die Zeit der klinischen Behandlung als auch für die der Entlassung folgenden 3 Monate. Natürliche Heilfaktoren, wie Besonnung usw. entfielen bei der diesem Bericht zu Grunde liegenden Beobachtungsserie.

Art der Darreichung. Nachdem in allen Fällen Nüchternblut (gegebenenfalls nach 12stündiger Nährzucker-Wasserpause) zur Bestimmung des P- und Ca-Spiegels im Serum entnommen war, wurde das Kind mit der Hälfte einer altersgemäßen Milchmahlzeit gefüttert. Danach wurde auf einem Teelöffel Milch das ölige Präparat peroral eingegeben und die andere Hälfte der Milchmahlzeit nachgefüttert.

Das Präparat der Flasche zuzusetzen, halten wir deshalb für falsch, weil dabei eine unkontrollierbare Menge des Öles an der Flaschenwand und im Sauger zurückbleibt, und zudem die Gefahr besteht, daß die Flasche nicht ausgetrunken wird. Wir haben in allen Fällen dafür Sorge getragen, daß der Gabe von 15 mg Vitamin D_2 eine weitere antirachitische Behandlung nicht nachfolgte, indem wir Eltern und Hausärzte eindringlich warnten, wenn die Kinder aus der Klinik entlassen wurden.

Verträglichkeit. Das Präparat wurde bei dieser Art der Darreichung in allen Fällen anstandslos vertragen. Nur in einem Falle kam es nach der Einnahme bei einem an Pneumonie mit schweren Hustenanfällen leidenden Rachitiker zum Erbrechen der ganzen Milchmahlzeit. Das Erbrechen war hier zweifellos durch einen Hustenanfall ausgelöst. Es wurde deshalb nach einer kurzen Pause die gleiche Menge (15 mg) erneut eingegeben und nicht mehr erbrochen. Durchfälle, krankhafte Urinbefunde, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens oder Kreislaufstörungen wurden in keinem Fall beobachtet. Ein großer Teil der Fälle konnte über lange Zeit klinisch oder poliklinisch beobachtet werden. Ungünstige Nachwirkungen oder Schäden sahen wir nie. Wir halten daher die Methode für völlig ungefährlich, wenn sie auf die oben angegebenen Indikationen beschränkt wird. Anzeichen von Organverkalkungen haben wir nicht festgestellt.

Wirkung. Die Wirkung der Therapie mit einmaliger Dosis von 15 mg Vitamin D_2 war der bisher geübten Vigantolbehandlung überlegen und setzte in allen Fällen prompt ein. Sie wurde gemessen an den klinischen, blutchemischen und röntgenologischen Untersuchungsbefunden und nicht zuletzt an der bedeutenden Veränderung des vor der Behandlung oft stark geschädigten Allgemeinzustandes. Die ersten Zeichen des klinischen Heilungsbeginnes der Rachitis konnten an einer auffallenden Besserung der Stimmung und des Allgemeinbefindens schon in den

ersten 2—3 Tagen nach der Behandlung beobachtet werden. Sie scheinen genau parallel zu gehen mit dem Verhalten des P- und Ca-Spiegels im Serum, dessen fortlaufende Kontrolle im Nüchternblut nach unseren Erfahrungen der deutlichste objektive Beweis für die Wirkung der Vitaminwirkung im rachitischen Organismus ist.

In allen Fällen, in denen eine starke Herabsetzung der Ca- und P-Werte im Serum vorhanden war, konnten wir feststellen, daß der Ca-Wert in 2—4 Tagen den Normalwert erreicht, oft sogar schon überschritten hatte. Ebenso schnell erreichte der P-Wert die Norm in 40% der Fälle. In 40% der Fälle wurde er in 5—10 Tagen und nur in etwa 10% erst nach 2—3 Wochen erreicht, ohne daß dabei die ausgezeichnete klinische Wirkung der einmaligen Vitamindosis beeinträchtigt oder in gleichem Sinne verzögert war.

Auf das besondere Verhalten des Serum-P bei blutchemisch typischen Tetanien und bei Pneumonien der Rachitiker komme ich unten zurück. Der höchste beobachtete Anstieg des Ca-Spiegels nach der Behandlung betrug 13,5 mg-%, der höchste P-Wert 8,4 mg-%, ohne daß eine Schädigung oder Störung erkennbar wurde. Es kam also niemals zu einer Hypercalcämie von höherem Ausmaße.

Nach 2—4 Wochen sanken die blutchemischen Werte meistens etwas ab, standen jedoch immer noch über dem Normalwert und hielten sich so, wie wir an einer allerdings nur kleinen Zahl von Fällen beobachten konnten, monatelang unverändert.

Die röntgenologische Ausheilung der Rachitis beanspruchte naturgemäß eine etwas längere Zeit als das Einsetzen der serochemischen Reaktionen, erfolgte jedoch immer noch mit einer Geschwindigkeit, die wir unter der alten Vigantolbehandlung kaum gesehen haben. Nach 5—6 Tagen konnte gewöhnlich schon eine intensive Kalkeinlagerung in die Osteoidzonen und damit eine Abflachung der Becherformen und Glättung der Konturen beobachtet werden. Nach 4 Wochen war die Rachitis röntgenologisch in der Regel vollständig abgeheilt. Einzelne Röntgenphotographien wiederzugeben, erübrigt sich. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von *Harnapp* [2] veröffentlichten Bildern überein.

Diese Heilung konnte an Fällen mit ausgedehnter Kraniotabes ganz entsprechend, oft geradezu von Tag zu Tag, durch Palpation verfolgt werden. Sie zeigten durchweg in längstens 4 Wochen, bisweilen schon in 2—3 Wochen, eine Festigung der erweichten Knochenpartien. Kleinere kraniotabische Bezirke benötigten zur Ausheilung noch kürzere Zeit. Schließlich mag noch erwähnt werden, daß in der Regel 4—8 Wochen nach der Vitamingabe die vorher vorhandenen Verzögerungen des Zahndurchbruchs und der statomotorischen Entwicklung nachgeholt waren.

Ergebnis der Nachuntersuchungen. Es wurden 26 Fälle 1—2 Monate, 7 Fälle 2—3 Monate, 4 Fälle 3—4 Monate und 2 Fälle 4—5 Monate nach dem Vitamin-D_2-Stoß beobachtet und nachuntersucht. Die übrigen

Fälle befinden sich größtenteils noch in klinischer Beobachtung. Diese Kontrolluntersuchungen ergaben in keinem Fall klinisch, röntgenologisch oder blutchemisch ein Rachitisrezidiv, obwohl, wie schon gesagt, alle anderen antirachitischen Maßnahmen und natürlichen Heilfaktoren ausgeschaltet waren. Wir konnten gutes Gedeihen der mit dem Verfahren behandelten Kinder feststellen, abgesehen von den wenigen Fällen, in denen schon vor der Behandlung schwere chronische Krankheiten bestanden. Das kann natürlich der Methode nicht zur Last gelegt werden. Das Einholen der verzögerten Statik und Motorik war offensichtlich. Daß Schädigungen niemals nachgewiesen werden konnten, wurde bereits oben erwähnt.

Besonderheiten des Verlaufes.

1. Bei der Rachitikertetanie. Ein Verfahren, das schon wenige Tage nach der Anwendung eine erhebliche Beeinflussung der Rachitis und vor allem des Blutchemismus zeigte, mußte von ganz besonderem Wert für die Behandlung der Rachitikertetanie sein.

Wir behandelten 20 Fälle, von denen 19 manifest und 1 Fall latent waren. Unter diesen 20 Fällen waren 9 von Infekten leichterer oder schwerere Art begleitet, bzw. durch diese ausgelöst. In allen Fällen waren vor der Behandlung Krämpfe und die klassischen Zeichen der mechanischen und elektrischen Überregbarkeit nachweisbar.

Der wesentliche Fortschritt in der Behandlung der rachitischen Tetanie mit dem Vitamin-D_2-Stoß besteht in dem schnellen Verschwinden der Krampfbereitschaft. *Vor allem konnten wir auf die früher übliche, tagelange Verordnung von Ammon. chloratum oder Kalksalzen per os verzichten.* Narkotica, wie Luminal oder Noktal usw., haben wir in 19 von 20 Fällen nach der D_2-Gabe nicht mehr zu geben brauchen. In keinem dieser 19 Fälle sind nach der Vitamingabe noch Krämpfe aufgetreten. Persistierende Spasmen dauerten 2mal in wesentlich abgeschwächter Form noch 2 Tage lang an.

Die mechanische Übererregbarkeit verschwand ohne andere Behandlung

bei 6 Fällen . . . . 1 Tag nach dem Vitaminstoß
„ 5 „ . . . . 2 Tage „ „ „
„ 2 „ . . . . 3 „ „ „ „
„ 3 „ . . . . 5 „ „ „ „
bei je einem Fall am 6., 7., 8. und 10. Tag.

Die (allerdings nicht täglich geprüfte) elektrische Überregbarkeit verhielt sich gleichsinnig. In 2 Fällen beobachteten wir unter einem durch einen Infekt bedingten Fieberanstieg im Laufe der ersten Woche nach der Behandlung ein erneutes Auftreten des Facialisphänomens für 3—6 Tage.

Die Ca- und P-Bestimmungen im Blut der an Tetanie erkrankten Kinder haben wir gewöhnlich erst 3 Tage nach der D_2-Gabe oder später wiederholt. Wir fanden dabei fast immer schon einen Anstieg *beider* Werte. Erst später haben wir diese Untersuchungen in den ersten Tagen in 24stündigen Intervallen vorgenommen und sind dabei der interessanten Tatsache begegnet, daß bei blutchemisch typischen Fällen, d. h. bei erhöhtem P- und erniedrigtem Ca-Wert, nach 24 Stunden eine leichte Senkung des erhöhten Phosphatspiegels zustande kam, während der Ca-Spiegel sofort und gleichmäßig anstieg. Unter 6 Tetaniefällen mit erhöhtem P-Spiegel, deren Blut schon 24 Stunden nach dem Vitamin-D_2-Stoß untersucht wurde, haben wir diese Erscheinung 4mal festgestellt. während Vergleichsuntersuchungen an Rachitisfällen mit erniedrigtem P

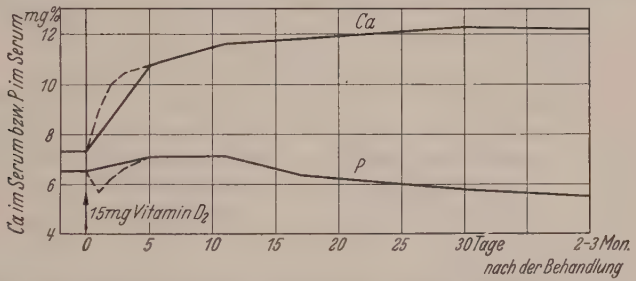


Abb. 1. Ca und P im Blutserum im Durchschnittswert von 12 Fällen, die 15 mg D_2 einmalig erhielten. Punktiert: Mittelwerte von vier in den ersten 3 Tagen untersuchten Fällen.

schon nach 24 Stunden eine Erhöhung ergaben. Wir halten diese P-Senkungen für die Folge des Kalkanstiegs und setzen sie in Parallele zu den P-Verminderungen bei wirksamer Kalktherapie. Im letzteren Fall sind aber diese Rückgänge meist ausgiebiger. Man kann nicht annehmen, daß diese leichten Rückgänge für die Heilung wesentlich sind, denn die P-Werte blieben übernormal hoch.

Wir haben aus den Mittelwerten von 12 blutchemisch typischen Tetanien folgende Kurve gewonnen, in die wir die Mittelwerte dieser 4 schon am 1. Tag kontrollierten Fälle punktiert eintrugen (Kurve 1). Von Interesse mag dabei sein, daß diese 4 Fälle bereits nach 24 Stunden keine Zeichen mechanischer Überregbarkeit mehr boten.

Ein Fall verdient wegen seiner Schwere und seines abnormen Verlaufes besondere Beachtung, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob die beobachteten Krämpfe der Ausdruck einer rachitischen Tetanie oder einer Keuchhusteneklampsie waren.

Fall 10. 1 Jahr 7 Monate altes Mädchen. Vor 14 Tagen Beginn eines schweren Keuchhustens, vor 2 Tagen schwerer Krampfanfall. Seit 2 Tagen hohes Fieber.

Befund. Pastöses, verwahrlostes Kind, graulivide Hautfarbe. Cyanose der Lippen und Wangen. Kalte Extremitäten. Ausgedehnte bronchopneumonische Herde in beiden Lungen. Deutlicher Rosenkranz. Gr. Fontanelle noch offen. Keine Zeichen latenter Tetanie. Handplatte ergibt floride Rachitis.

Verlauf. Während der nächsten 3 Tage bei täglich 16—18 schwersten Pertussisanfällen und einer Continua zwischen 38,5° und 39,5° zunehmende Verschlechterung. Am 4. Tag nach der Aufnahme Auftreten mechanischer Überregbarkeit und auffallende Schreckhaftigkeit. Trousseau (+). Serum-P 3,45 mg-%, -Ca 9,3 mg-%.

Therapie. Vitamin-D_2-Stoß (15,0 mg). Nach 2 Tagen: Bei unverändert schlechtem Allgemeinbefinden Serum-P 4,38 mg-%, -Ca 11,2 mg-%. Nach 3 Tagen: Peronaeus- und Facialisphänomen (+). Abends leichterer Krampfanfall. Luminal i. m. Nach 5 Tagen: Serum-P 5,28 mg-%, -Ca 12,4 mg-%. Nach 4—7 Tagen: Pertussisanfälle gehen auf 12—5 Anfälle zurück und werden leichter. Pneumonie nicht weiter ausgedehnt. Dagegen zunehmender Kreislaufverfall. Nach 10 Tagen: Tonisch-klonischer Krampfanfall. Peronaeus- und Facialiszeichen ++. Hochgradige Cyanose. Bei der Arteriotomie der Art. temporalis entleeren sich nur 6 ccm Blut tropfenweise. Continua zwischen 39 und 40°. Nach 11—12 Tagen: Fast hoffnungslos erscheinender Zustand. Nach 14 Tagen: Kritischer Fieberabfall, Besserung. In den folgenden 2 Wochen: Schnelle Erholung und Heilung. Nach 124 Tagen: Ohne weitere antirachitische Maßnahmen ist die Rachitis röntgenologisch und klinisch nicht rezidiviert. Serum-P 6,4 mg-%, -Ca 12,9 mg-%.

Dieser Fall ist in mehr als einer Hinsicht bemerkenswert. Er beweist, daß die Reparation der Rachitis unter einer schon 4 Tage bestehenden und noch 13 Tage anhaltenden Fieberkontinua zwischen 39 und 40° und unter einer schweren Schädigung des Allgemeinzustandes durch eine Pertussispneumonie noch glatt und schnell vonstatten geht. Er beweist weiter, daß diese Heilung über 4 Monate hinaus ohne andere antirachitische Maßnahmen anhält. Es darf vermutet werden, daß dieses durch eine schwere Pertussispneumonie bei Thoraxrachitis und Krämpfen hochgradig gefährdete Kind seiner akuten Erkrankung erlegen wäre, wenn es nicht gelungen wäre, die Rachitis schnell und eingreifend zu beeinflussen.

Im folgenden ist ein Fall von rachitischer Frühgeburtentetanie beschrieben, bei dem die sonst hier gebrauchte Dosis von 15,0 mg Vitamin D_2 unterschritten und mit 9,0 mg in einmaliger Gabe eine Heilung erzielt wurde.

Fall 31. H. Cl. *Anamnese.* 1. Kind einer 39jährigen Mutter. 5 Wochen vor dem errechneten Termin mit 2100 g Körpergewicht und einer Körperlänge von 45 cm geboren. Geburtsverlauf normal, Kind lebensfrisch, saugte beim ersten Anlegen, wurde dann aber wegen Hypogalaktie der Mutter mit $^1/_2$-Milch ernährt.

Am 47. Lebenstag: Leichter, nur von einer Pflegerin beobachteter Krampfanfall, Temperatur 37,6°, wurde auf Überhitzung zurückgeführt. Facialisphänomen +. 48.—49. Lebenstag: Facialiszeichen bleibt positiv, Peronaeuszeichen angedeutet. Täglich ein leichter tonisch-klonischer Allgemeinkrampf bei subfebrilen Temperaturen ohne nachweisbaren Infekt. Gleichmäßig, wie bisher, ansteigende Gewichtskurve. Am 50. Lebenstag: Alle Zeichen mechanischer Übererregbarkeit. Mehrere kurzdauernde, typisch tetanische Krampfanfälle. Serum-P 7,5 mg-%, -Ca 7,3 mg-%.

Diagnose. Rachitische Frühgeborenentetanie.

Therapie. 9,0 mg Vitamin D_2 in einmaliger Dosis (Körpergewicht 2800 g, Körperlänge 47 cm).

Nach 1 Tag: Keine Krämpfe mehr gehabt, Facialiszeichen +, Peronaeuszeichen negativ. Nach 2 Tagen: Keine Zeichen mechanischer Übererregbarkeit mehr, ist ohne Narkotica frei von Krämpfen. Nach 12 Tagen: Keine Zeichen latenter oder

manifester Tetanie mehr aufgetreten. Gewicht 3100 g, Länge 49 cm. Serum-P 7,67 mg-%, -Ca 12,9 mg-%. Nach 17 Tagen: Serum-P 7,20 mg-%, -Ca 12,8 mg-%. Nach 28 Tagen Serum-P 4,95 mg-%, -Ca 12,7 mg-%. Gewicht 3350 g, Länge 51 cm. Nach 43 Tagen: Serum-P 5,7 mg-%, -Ca 12,7 mg-%. Gewicht 3500 g, Länge 53 cm.

2. Mittelschwere und schwere Rachitis mit akuten Infekten, besonders Pneumonie und Pertussis. Unter dieser Diagnose überblicken wir bisher 22 Fälle, die mit einmaliger Gabe von Vitamin D_2 behandelt wurden. Davon wurden 15 mit schweren Pneumonien in zum Teil bedrohlichem Zustand aufgenommen. 5 Fälle hatten Pertussis + Pneumonie und erschienen besonders gefährdert. 2 Fälle hatten andere schwere Infekte.

Die 22 Fälle wiesen klinisch, röntgenologisch und blutchemisch alle Zeichen schwerer Rachitis auf, meist stand klinisch eine Thoraxrachitis im Vordergrund. 3 von ihnen hatten gleichzeitig rachitische Frakturen oder Infraktionen.

Bei den 20 Pneumoniefällen wurden außer der einmaligen Vitamin-D_2-Gabe nur Abgußbäder, Freiluft und Cardiaca angewendet.

Unabhängig von der Zahl der vorausgegangenen Fiebertage, von der Schwere und dem Stadium der Pneumonie setzte die Entfieberung durchschnittlich 2,8 Tage nach dem Stoß, meistens schon nach $1^1/_2$ bis 2 Tagen ein. Der Entfieberung folgte ebenso schnell die Besserung des Allgemeinzustandes und des klinischen Befundes. Nach durchschnittlich 4—5 Tagen konnte physikalisch kein pneumonischer Befund mehr erhoben werden.

Daß nicht etwa Freiluftbehandlung und klinische Pflege allein den prompten und oft geradezu eklatanten Erfolg herbeiführten, wurde an 3 Fällen offenbart, in denen die Indikation des Vitamin-D_2-Stoßes erst gestellt wurde, nachdem sich trotz sorgfältigster klinischer Behandlung Allgemeinzustand und Pneumonie täglich verschlimmert hatten. In diesen 3 Fällen trat die Entfieberung $1^1/_2$ Tage nach der Vitamin-D_2-Gabe ein.

Fall 28. In einem Falle von paravertebraler Pneumonie bei florider Rachitis gravis eines $1^1/_2$jährigen Kindes erlebten wir, nachdem $1^1/_2$ Tage nach der Behandlung Entfieberung und nach 4 Tagen Lösung der Pneumonie eingetreten war, nach fieberfreiem Intervall von 10 Tagen einen Rückfall der Pneumonie. Hier war klinisch, röntgenologisch und blutchemisch die Heilung der Rachitis wesentlich fortgeschritten. Das Kind fieberte dann noch 22 Tage und bot die Erscheinungen einer asthenischen Pneumonie. Der weitere Verlauf blieb uns leider unbekannt, da das Kind gegen Revers vorzeitig entlassen werden mußte.

Der Verlauf der Pertussis der unter Vitamineinwirkung stehenden Rachitiker war auffällig leicht. In den 5 mit Pneumonie komplizierten Fällen gingen Zahl und Schwere der Hustenanfälle nach durchschnittlich 6 Tagen erheblich zurück. Nach durchschnittlich 16 Tagen war die Pertussis abgelaufen.

Klinisch und röntgenologisch vollzog sich die Heilung der Rachitis bei allen in dieser Gruppe beschriebenen Fällen so, wie es oben als

allgemeingültig beschrieben wurde. Eine Abweichung zeigten die Pneumoniefälle nur im Verhalten des P-Wertes im Serum, der oft wesentlich langsamer anstieg, als wir es von allen anderen Rachitisfällen gewohnt waren. In der Regel erreichte er erst nach 7—14 Tagen normale Werte. Da aber die Pneumonie an sich bisweilen eine erhebliche Senkung des P-Spiegels im Blut verursacht, ist der Zusammenhang dieses verzögerten P-Anstieges mit der Pneumonie leicht zu erklären.

Einmal haben wir einem nicht rachitischen Kleinkind mit Pneumonie und erheblicher P-Verminderung im Blutserum einmalig 15,0 mg Vitamin D_2 verabreicht. Der P-Spiegel betrug vorher 2,30 mg-%, nach 2 Tagen 3,94 mg-%, nach 7 Tagen 6,25 mg-%, nach 17 Tagen 5,75 mg-%.

Von theoretischem Interesse ist es, daß die Calciumwerte auch in diesen Fällen immer in 2—3 Tagen erheblich anstiegen.

Daß dem neuen Verfahren der Vitamin-D_2-Behandlung bisweilen eine *vitale* Bedeutung zukommt, haben wir besonders in dieser Gruppe mehrmals erlebt. Von den 20 Pneumoniefällen befanden sich 10 bei der Aufnahme in einem hochgradig gefährdeten Zustand. Alle konnten geheilt werden. Dieser Erfolg ist beachtlich. In allen Lehrbüchern und in sonstigen zahlreichen Veröffentlichungen wird die ernste Prognose der Rachitikerpneumonie betont. Ich möchte nur für einen dieser Fälle einen Auszug aus der Krankengeschichte anführen:

Fall 32. 9 Monate altes Mädchen, 5200 g Körpergewicht, 67 cm Körperlänge. Hat noch nicht frei sitzen gelernt. Vor 3 Monaten an Keuchhusten erkrankt, immer noch unvermindert schwere Anfälle. Seit 2 Tagen hohes Fieber, keuchende Atmung, Inappetenz, Erbrechen, zunehmender Verfall.

Bei der Aufnahme moribunder Zustand; gelblichblasse, klebrig-kühle Haut; Cyanose der Lippen; Nasenflügeln; Schaum vor Mund und Nase. Atonie der Muskulatur; Turgor der Haut herabgesetzt; leerer Blick; Nystagmus; hochgradige Tachypnoe; Temperatur 39,4°. Rosenkranz +, Thorax klappt bei jedem Atemzug wie eingesaugt zusammen. Hochgradige Kraniotabes mit ausgedehnter Erweichung der Hinterhauptschuppe und der Randbezirke der Scheitelbeine bis nach vorn zur weit offenen gr. Fontanelle, deren Ränder ebenfalls erweicht sind. Der rechte Arm wird nicht bewegt und ist berührungsempfindlich.

Röntgenaufnahme des rechten Armes. Hochgradige Kalkverarmung des Skelets. Suprakondyläre Infraktion des Humerus, Infraktion von Radius und Ulna. Außerdem *Loosersche* Umbauzonen.

Röntgenaufnahme der Lunge. Konfluierende Pneumonie in beiden Mittel- und Oberfeldern, Herde in beiden Unterfeldern. Die kleinen freien Bezirke emphysematös gebläht. Serum-P 2,7 mg-%, -Ca 8,9 mg-%.

Behandlung. Vitamin-D_2-Stoß, Abgußbäder, Freiluft, Cardiaca, Zinkleimverband am rechten Arm. Nach 1 Tag: Geringe Besserung des Allgemeinzustandes, aber immer noch hoffnungsloser Zustand. Muß sondiert werden. Täglich 25 schwerste Keuchhustenanfälle. Nach 3 Tagen: Cyanose verschwunden. Puls und Dyspnoe gebessert, ebenso der Tonus. Noch täglich etwa 20 schwere Hustenanfälle. Serum-P 3,33 mg-%, -Ca 10,6 mg-%. Nach 4 Tagen: Ist über Nacht entfiebert. Wesentlich gebesserter Allgemeinzustand. Haut warm, gut durchblutet. Wird noch sondiert. 5.—7. Tag: Bisher noch subfebrile Temperaturen. Keine Dyspnoe mehr. Lungenbefund wesentlich zurückgegangen. Trinkt wieder selbst. 8.—12. Tag: Seit dem 8. Tage nur noch 10—12 leichte Hustenanfälle täglich. Sieht gut aus. Nur noch

bronchitischer Befund. Nach 15 Tagen: Afebril. Guter Allgemeinzustand. Serum-P 3,87 mg-%, -Ca 11,5 mg-%. Röntgenlunge o. B. Röntgenarm: Knochen wesentlich kalkreicher geworden. Becherform abgeflacht. Dichter breiter Kalksaum in der Osteoidzone. Infraktionen zeigen periostalen Callus. Nach 19 Tagen: Letzter Keuchhustenanfall. Ansteigende Gewichtskurve. Nach 28 Tagen: Serum-P 4,87 mg-%, -Ca 12,3 mg-%.

In der Folgezeit komplikationslose Rekonvaleszenz. Heilung der Rachitis. Zur Zeit noch in klinischer Behandlung wegen der Dystrophie.

Der hier berichteten Zahl sind schließlich noch 2 Fälle von Tetanie und Pneumonie zuzurechnen, so daß sich die Gesamtzahl der erfolgreich mit dem Vitamin-D_2-Stoß behandelten Rachitikerpneumonien auf 22 erhöht.

3. Rachitis gravis. Wir haben bisher 5 Fälle von Rachitis gravis ohne akuten oder chronischen Infekt mit dem Verfahren behandelt. Unter diesen befand sich ein Fall mit einer schmerzhaften rachitischen Fraktur der Tibia und hochgradiger Kalkverarmung und zahlreichen *Looser*schen Umbauzonen des Skelets. Er konnte 8 Tage nach der Behandlung mit allen Zeichen fortschreitender klinischer, röntgenologischer und serochemischer Heilung schmerzfrei nach Hause entlassen werden.

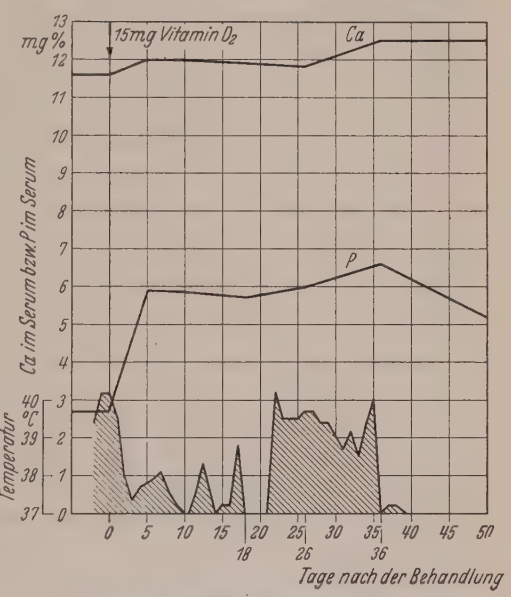


Abb. 2. Fall 27: Rachitis gravis und Pneumonie, Otitis media und Lymphadenitis colli.

In der Möglichkeit solcher kurz dauernder Behandlung kommt die soziale Seite dieses Verfahrens zum Ausdruck, indem es zu einer wesentlichen Ersparnis an Krankenhauskosten führt. Fälle, wie der angeführte, blieben sonst monatelang in klinischer Behandlung.

2 Kinder erhielten die einmalige Vitamin-D_2-Gabe zur Vorbereitung auf eine Herniotomie bzw. eine Hasenschartenoperation bei schwerer Rachitis mit dem Erfolg, daß sie nach 12 Tagen die Eingriffe gut überstanden.

Unter den beiden letzten Fällen ist die Geschichte eines $1^1/_2$jährigen, verwahrlosten Kindes mit schwerster Rachitis und Dystrophie erwähnenswert, das vor der Therapie noch nicht frei sitzen konnte. 5 Tage nach der Vitamingabe sitzt es erstmalig frei, nach 15 Tagen stellt es sich am Bettrand auf und 30 Tage später läuft es mit Unterstützung. Serochemisch

und röntgenologisch verlief die Rachitisheilung in der früher beschriebenen Weise.

4. Rachitis mit chronisch-fieberhaften Erkrankungen. Es ist seit langem bekannt, daß bei Rachitikern, die längere Zeit fiebern, die bisher übliche Vigantolbehandlung auch mit stark erhöhten Dosen versagt. Hierauf hat *Wieland* [4] mit Nachdruck mehrfach hingewiesen (vgl. auch *Braina Chait* [5]). Aus unserer Klinik berichtete *Töpfer* 1934 [6] über eine Anzahl solcher Mißerfolge, bei denen schon eine für die damaligen Verhältnisse stark erhöhte Dosierung (bis zu 20 und sogar 30 Tropfen Vigantol pro Tag) gewählt worden war. Um so erfreulicher war es, daß wir 3 derartige Fälle mit einmaliger Gabe von 15 mg Vitamin D_2 ebenso erfolgreich behandeln konnten, wie alle anderen Rachitisfälle.

Die vorstehende P- und Ca-Kurve eines Falles ist unter Einzeichnung des durch eine Pneumonie, chronische Otitis media und Lymphadenitis colli langanhaltenden Fiebers wiedergegeben.

Die Röntgenaufnahmen der Hand dieses Falles zeigten vor der Behandlung Becherform der Ulna, Spornbildung an der Radiusmetaphyse, hochgradige Kalkarmut des Skelets.

Nach 19 Tagen: Dichter breiter Kalksaum in der Osteoidzone mit Abflachung der Becherform. Kalkreiches Skelet. Nach 28 Tagen: Vollständige Heilung. Nach 52 Tagen: Heilung anhaltend. 2 Knochenkerne.

Bei einem weiteren derartigen Fall handelt es sich um einen $1^1/_2$jährigen, schwer dystrophen Rachitiker mit Pneumonie, Scharlach-Diphterie und lang dauernder Lymphadenitis colli, der 31 Tage lang hoch fieberte (davon 15 Tage über 39°). Auch dieser Fall zeigte röntgenologisch, klinisch und blutchemisch eine ungestörte, schnell einsetzende Ausheilung seiner Rachitis und gutes Gedeihen. 30 Tage nach der Vitamin-D_2-Gabe lernt er sitzen. 48 Tage nach der Behandlung Serum-P 6,87 mg-%, -Ca 12,1 mg-%, versucht sich am Bettrand aufzustellen.

Fall 3. Meningitis epidemica mit einem ausgedehnten, später nekrotisch werdenden, hämorrhagischen Exanthem bei einem $9^1/_2$ Monate alten Kind mit florider, schwerer Rachitis (ausgedehnte Kraniotabes, Serum-P 2,2 mg-%, -Ca 9,8 mg-%). 20 Tage lang hohes Fieber, davon 10 Tage lang Kontinua zwischen 39 und 41°.

Verlauf. Meningitis wird nach *A. Noll* [7] mit Bluttransfusionen behandelt, die Rachitis mit der einmaligen Vitamin-D_2-Gabe von 15,0 mg.

Nach 8 Tagen: Serum-P 3,4 mg-%, -Ca 11,2 mg-%. Nach 17 Tagen: Serum-P 4,85 mg-%, -Ca 12,5 mg-%. Nach 21 Tagen: Entfieberung. Kraniotabes geheilt, auch Handplatte zeigt fortgeschrittenen Heilungsprozeß. Meningitis in Heilung. Zur Zeit noch in klinischer Behandlung.

Blutchemische Untersuchungen.

An 3 Fällen haben wir eingehendere blutchemische Untersuchungen vorgenommen. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder.

Die Phosphorbestimmungen wurden nach *E. Müller* [8] mittels des Stufenphotometers durchgeführt (vgl. *Freudenberg* [9] und *Suntheim* [10]).

Tabelle 1.

		Serum = Ca	Anorganisches Serum = P	Anorganisches Blut = P	Anorganisches Blutkörperchen = P	Überschuß *	P-Ester im Serum	P-Ester im Blut	P-Ester in Blutkörperchen	Hämatokrit in %
		mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	
Fall 1. H. L., 9 Monate: *Manifeste Tetanie*	Vor der Behandlung	6,6	7,1	7,5	8,1	1,0	1,2	23,0	56,7	40
	Nach 6 Tagen	10,9	6,28	6,67	7,32	1,04	1,52	28,33	72,0	38
	Nach 19 Tagen	10,9	5,47	5,63	5,92	0,45	0,63	20,37	55,5	36
	Nach $4^1/_2$ Monaten	12,6	5,67	—	—	—	—	—	—	—
Fall 2. G. L., 9 Monate: *Rachitis, latente Tetanie*	Vor der Behandlung	8,5	4,2	4,48	4,9	0,7	1,1	22,92	55,7	—
	Nach 5 Tagen	10,5	5,31	5,63	6,16	0,85	1,64	25,67	66,6	—
Fall 3. H. R., 8 Monate: *Rachitis gravis*	Vor der Behandlung	—	2,9	3,45	4,21	0,55	0,98	18,55	42,8	42
	Nach 4 Tagen	—	3,75	4,07	4,54	0,79	0,95	20,33	48,2	41

* Unter „Überschuß" verstehen wir die Differenz zwischen anorganischem Blutkörperchen-P und anorganischem Serum-P.

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei einer manifesten Tetanie (Fall 1), die vor der Behandlung stark erhöhten Werte für anorganischen Phosphor in Serum, Blut und Blutkörperchen eine anhaltende, aber immer noch über dem Normwert liegende Erniedrigung erfahren, während die vor der Behandlung normalen oder mäßig erhöhten Phosphor-Esterwerte in Blut und Blutkörperchen 6 Tage nachher eine weitere Erhöhung zeigten, nach 3 Wochen aber bereits unter die Ausgangswerte vor der Behandlung abgesunken waren.

Bei einer latenten Tetanie (Fall 2), die vor der Behandlung erniedrigte anorganische und organische P-Werte zeigte, trat keine weitere Erniedrigung, sondern eine deutliche Erhöhung ein und zwar sowohl des anorganischen wie des Ester-P.

Das gleiche Verhalten zeigt ein Fall von Rachitis gravis (Fall 3) mit erheblich erniedrigtem anorganischem und organischem P in Blut, Serum und Blutkörperchen. Die Erhöhung ist hier schon nach 4 Tagen nachweisbar gewesen.

Im allgemeinen ist also zu dem Ergebnis der blutchemischen Untersuchungen zu sagen, daß das Verhalten der organischen P-Fraktionen

nach der Behandlung mit der einmaligen Vitamin-D_2-Gabe nicht durchweg das gleiche ist wie das des anorganischen P. Der Fall 1 mit Tetanie zeigt ein Absinken des anorganischen P im Serum und in den Erythrocyten, während gleichzeitig der Ester-P im Serum, ganz besonders aber in den Blutkörperchen ansteigt. Diese Erhöhung der P-Ester der Erythrocyten bei der Heilung ist von den oben genannten Autoren bereits beschrieben worden (*Rominger* [11], *Freudenberg* [10]). Der Umstand, daß der anorganische Serum-P bei steigendem organischem Blutkörperchen-P unter Vitamineinfluß sinken kann, zeigt, daß die Erhöhung des anorganischen Serumphosphors in dem Fall manifester Tetanie nicht ein Heilungsvorgang sein kann, sondern pathologisch ist.

Es ist bedeutungsvoll, daß die Erhöhung der P-Ester in den Blutkörperchen schon 4 Tage nach der Vitamin-Gabe nachweisbar ist (Fall 3). In dieser Anlage eines Depots für anorganischen Phosphor, als welches die P-Ester der Blutkörperchen nach den Anschauungen von *Jakobsen* [12] und *Freudenberg* [10] anzusehen sind, ist ein ganz wesentlicher Faktor in der Rachitisheilung zu sehen.

Zusammenfassung.

An 50 Fällen wird die der bisherigen Vigantolbehandlung unter gewissen Bedingungen überlegene Wirkung der einmaligen Verabfolgung von 15,0 mg Vitamin D_2 beschrieben, die sich vor allem in raschem Eintritt der Heilungswirkung, verkürzter Heilungsdauer und monatelang anhaltendem Erfolg bei guter Verträglichkeit äußert.

Eine Gefahr der Schädigung besteht nach unseren Erfahrungen nicht.

Die bisher vorzugsweise für die Therapie der Tetanie empfohlene Methode erhält auf Grund unseres Materials folgende Erweiterung ihres Indikationsbereiches:

1. Latente und manifeste Tetanie der Rachitiker.
2. Schwere und mittelschwere, insbesondere Thoraxrachitis mit akuten schweren Infekten. *Vitale Indikation* bei Rachitis mit Pneumonie und Pertussis.
3. Rachitis gravis.
4. Alle Rachitisformen mit chronisch-fieberhaften Erkrankungen, in denen die Vigantolbehandlung erfahrungsgemäß häufig versagt.
5. Solche Rachitisfälle, bei denen eine sachgemäße ambulante Vigantolbehandlung nicht gewährleistet erscheint.

Die alte Vigantolbehandlung soll durch die neue Methode keinesfalls verdrängt werden. Sie bleibt den unter 1—5 nicht aufgezählten Rachitisfällen vorbehalten und grundsätzlich die Methode der Prophylaxe, sofern für diese Vigantol gewählt wird.

An Hand der einzelnen Indikationsgruppen werden die Besonderheiten im Verlauf nach einmaliger Gabe von 15,0 mg Vitamin D_2 geschildert.

Das Verhalten der Phosphat- und Calciumwerte im Blut bei Tetanien und Pneumonien der Rachitiker wird näher beschrieben. Die serochemischen Untersuchungen lieferten den Beweis, daß das Vitamin D_2 nicht nur auf den Phosphorspiegel wirkt, sondern daß es unabhängig davon in der gewählten Dosierung auch den Kalkgehalt des Blutserums erhöht, auch wenn dieser normal ist.

Es werden blutchemische Untersuchungen über das Verhalten von anorganischem und organischem P im Blut der Rachitiker mitgeteilt und in ihren Beziehungen zueinander näher erörtert. Die Steigerung des Gehaltes der Erythrocyten an P-Estern war sehr deutlich nach der einmaligen Gabe von 15 mg Vitamin D_2 zu erkennen. Sie kommt zustande, ob nun der anorganische P bei der Behandlung steigt oder (wie bei manchen Tetaniefällen) sinkt.

Literatur.

[1] *Harnapp:* Mschr. Kinderheilk. **95** (1935). — [2] *Harnapp:* Mschr. Kinderheilk. **66** (1936). — [3] *Schirmer:* Mschr. Kinderheilk. **68** (1937). — [4] *Wieland:* Z. Kinderheilk. **56** (1934). — [5] *Braina Chait:* Mschr. Kinderheilk. **51** (1931). — [6] *Töpfer:* Kinderärztl. Prax. **11** (1934). — [7] *Noll, A.:* Vers. südwestd. Kinderärzte 1935. Ref. in Mschr. Kinderheilk. **63** (1935). — [8] *Müller, E.:* Z. Kinderheilk. **57** (1935). — [9] *Freudenberg:* Z. Kinderheilk. **57** (1935). — [10] *Suntheim:* Z. Kinderheilk. **58** (1936). — [11] *Rominger:* Internisten-Kongreß Wiesbaden 1934. — [12] *Jakobsen:* Nord. med. Tidsskr. **3** (1931).

Hellmut Braulke, Marburg a. L., Univ.-Kinderklinik.

(Aus der I. Kinderklinik der Karls-Universität in Prag.
Vorstand: Prof. Dr. *J. Brdlík.*)

Über das Verhalten der Isoagglutinine beim Säugling in den ersten Lebensmonaten.

Von
MUDr. **I. Hečko** und MUDr. **R. Varclová,**
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 18. Mai 1937.)

Neuere Arbeiten, welche unsere Kenntnisse über die Blutgruppen im allgemeinen (*Hirszfeld*[1] u. a.) und über die Blutgruppenentstehung beim Säugling speziell zusammenfassen *(Francotte*[2]*)*, zeigen, daß uns bisher die Übersicht über das Schicksal und Verhalten der Agglutinine, welche im Blute der Mehrzahl von neugeborenen Kindern nachweisbar sind, fehlt.

Wir haben die günstige Gelegenheit benutzt, welche uns unsere Klinik bietet, die, im Findlingsheim untergebracht, auf ihrer physiologischen Abteilung normale uneheliche Kinder beherbergt. Wir konnten die Kinder gleich nach der Geburt an beiden Gebärkliniken untersuchen und dann an unserer Klinik die Untersuchungen fortsetzen, und das 3—4 Monate nach der Geburt. Wir erachten diese Zeit als hinreichend lange, um über das Schwinden der ersten unbeständigen Isoagglutinine aus dem Blute eine Übersicht zu gewinnen. Da es sich in unseren Untersuchungen darum handelte, bei jedem Säugling jede Woche Blutgruppenbestimmungen vorzunehmen, war es bei dieser Serienarbeit unmöglich, die zeitraubende Blutgruppenbestimmung mit Hilfe der Eprouvettenmethode anzuwenden, und dies auch deshalb, da zu dieser Methode größere Serummengen notwendig sind. Wir gingen deshalb so vor, daß wir aus der Ferse der Kinder mit U-Glascapillaren so große Blutmengen entnahmen, daß das hieraus gewonnene Serum für 4 Tropfen ausreichte. Man kann verhältnismäßig große Serummengen gewinnen, wenn es gelingt, aus der Capillare das geschrumpfte Blutgerinnsel zu entfernen. Gelingt dies nicht, muß die Capillare nach dem Zentrifugieren an der Grenze zwischen Serum- und Blutkuchen abgefeilt werden. Die Agglutination wurde auf einem Deckglase bei der Temperatur von 20 bis 25° C nicht nur mit Blutkörperchen der Gruppe A und B vorgenommen, sondern auch mit Erythrocyten von Universalspendern und -empfängern. Es wurden also vier Serumtropfen jedes Kindes auf ihr Agglutinationsvermögen mit Erythrocyten aller 4 Gruppen untersucht. Es wurden ausschließlich Erythrocyten erwachsener Personen (in der Anstalt untergebrachter Mütter) verwendet. Das Verhältnis des Serum

zum Blute war 10:1. Das Erscheinen der Isoagglutination trachteten wir durch Neigung des Deckglases zu beschleunigen, um eine gründliche Vermischung des Serum mit den Blutkörperchen zu bewirken. Wir gingen also so vor, wie man es bei der Deckglasmethode mit Sanguitest (S.Z.U.) gewohnt ist. Das Resultat wurde nach 10 Minuten makroskopisch abgelesen, immer mit der Lupe kontrolliert, in unsicheren Fällen auch mit dem Mikroskop. Die Agglutination bezeichneten wir als sehr deutlich (++), wenn die Blutkörperchenklumpen groß waren, so daß dazwischen freie Felder übrigblieben, als deutlich (+), wenn kleinere, gleichmäßig verteilte Klumpen entstanden, und als undeutlich (±), wenn die Körnung nur wenig intensiver war als jene, welche normalerweise bei der Vermischung jedes Serum mit Blutkörperchen von Universalspendern entsteht. Die letzte Probe diente zur Kontrolle der Reaktionen, welche an der Negativitätsgrenze lagen, während die Blutkörperchen der Gruppe AB zur Kontrolle der positiven Reaktionen mit Erythrocyten der Gruppen A und B benützt wurden.

Von 158 Kindern, welche auf diese Weise in den ersten 10 Lebenstagen untersucht wurden, konnten wir bei 95, d. i. in 60,1%, Isoagglutinine feststellen. Das gleiche Verhältnis wird für Neugeborene von *Liedberg*[3] (60%), fast das gleiche von *Morville*[4] (61,2%) und von *Smith*[5] (57,7%) angeführt, *Hara* und *Wakao*[6] fanden Isoagglutinine bloß in 50%, während *Jones*[7] sie in 78,7% feststellen konnte. Längere Zeit verfolgten wir die Isoagglutinine bei 93 Kindern, davon

bei	7	Kindern	1 Monat,	bei	6	Kindern	5 Monate,
„	16	„	2 Monate,	„	1	Kinde	6 „
„	31	„	3 „	„	1	„	7 „
„	31	„	4 „				

In dieser Gruppe von 93 Kindern wurden die Isoagglutinine in den ersten Tagen nach der Geburt bei 66, d. i. bei 71% der Fälle, festgestellt. Der auffallende Unterschied beider Gruppen (60,1% und 71% positiver Reaktionen), von welchen die zweite eine kleinere Anzahl von Fällen umfaßt, nötigt zu einer gewissen Vorsicht bei der Bewertung verschiedener statistischer Resultate.

Die von uns untersuchten Kinder können in zwei Gruppen eingeteilt werden. In die erste gehören 57 Säuglinge, welche 51 positive Agglutinationen ergaben und bei welchen keine Beeinflussung durch einen künstlichen Eingriff vorhanden war, in die zweite Gruppe gehören 36 Säuglinge, welchen Blut intravenös oder intramuskulär, Omnadin oder Serum injiziert wurde.

Bei 36 Kindern der ersten Gruppe mit positiver Agglutination verfolgten wir die Isoagglutinine bis zu ihren vollkommenen Verschwinden, während bei 15 Kindern diese bei der Entlassung der Kinder aus der Klinik im Blute noch anwesend waren, bei einem sogar noch im Alter von 14 Wochen.

Die Agglutination verschwand:

bei	7	Kindern	in	1	Woche,	bei 2 Kindern in 8 Wochen,	
„	9	„	„	2	Wochen,	„ 2 „ „ 9 „	
„	4	„	„	3	„	„ 2 „ „ 10 „	
„	2	„	„	4	„	„ 1 Kind „ 11 „	
„	1	Kind	„	5	„	„ 1 „ „ 12 „	
„	3	Kindern	„	6	„	„ 1 „ „ 14 „	
„	1	Kind	„	7	„		

Bloß bei 20 dieser 36 Fälle stimmt unsere Erfahrung mit den Befunden von Autoren überein (*Smith*[5], *Hara* und *Wakao*[6], *Dychno* und *Dertschinsky*[8] u. a.), welche angeben, daß die Isoagglutinine aus dem Blute der Neugeborenen immer rasch verschwinden, in der Regel schon in den ersten 3 Wochen nach der Geburt. Bei einer ganzen Reihe von Kindern konnten wir sie noch später im Serum feststellen und ihr Verbleiben im Blute bis zum 2., 3. und sogar 4. Lebensmonat verfolgen, wie es mit der Beobachtung von *Morville*[4] übereinstimmt. Bei der Mehrzahl der Fälle nahm die Agglutinationsfähigkeit des Serum gleichmäßig ab, schwand manchmal früher beim Kontakt mit Erythrocyten der Gruppe AB als mit denen der Gruppe A und B. Bei manchen Kindern konnten wir gewisse Unregelmäßigkeiten feststellen: dreimal war die Agglutination in der 2. Woche nach der Geburt intensiver. Ein ähnliches Verhalten wurde von *Smith*[5] festgestellt. Bei 2 Fällen der Gruppe O, welche mit Blutkörperchen der Gruppe B und AB sehr deutliche (++) Agglutination aufwiesen, konnten wir sogar ein vorübergehendes Verschwinden der Agglutination feststellen und dies in einem Falle für 1 Woche, im zweiten für 2 Wochen. Später trat in beiden Fällen wieder eine deutliche (+) Agglutinationsfähigkeit mit den Gruppen B und AB auf, welche nach 1 bzw. nach 2 Wochen definitiv zum Erlöschen kam. Die Mütter beider Kinder gehörten zur Gruppe A.

Den Einfluß des in den Körper der Säuglinge injizierten Blutes und anderer Stoffe verfolgten wir bei 36 Fällen, welche sämtlich jünger als 4 Monate waren. 19 Kindern wurde Blut intramuskulär injiziert, bei 8 wurde eine Bluttransfusion vorgenommen, 5 Kinder bekamen Serumeinspritzungen, 4 Omnadin intramuskulär. In der Gruppe der Kinder, welchen Blut intramuskulär verabfolgt wurde, waren die Isoagglutinine im Blute zur Zeit der Injektion bei 6 Kindern anwesend, während sie bei 13 entweder von Geburt an fehlten, oder soweit sie in der ersten Zeit nach der Geburt anwesend waren, bereits zum Verschwinden gekommen waren. Bei 4 von den 6 agglutinierenden Fällen hatte die Blutinjektion keinen Einfluß auf den Isoantikörpergehalt des Blutes, bei 2 Fällen, bei welchen die Agglutination anfangs schwach vorhanden war, konnte nach der Blutinjektion ihre deutliche Verstärkung festgestellt werden. Der Erfolg der intramuskulären Injektion bei 13 nicht agglutinierenden Fällen war ebenfalls nur teilweise positiv. Bei 7 Fällen kam es zu keinen

Veränderungen, bei 6 Fällen erschien deutliche (+) Agglutination, welche bei einem Säugling 1 Woche, bei drei Säuglingen 2 Wochen andauerte. Zwei Kinder wurden mit andauerndem Agglutinationsvermögen aus der Klinik entlassen, eines davon 2 Wochen, das zweite 7 Wochen nach den Injektionen. Dem ersten waren in 2 Injektionen 22 ccm, dem zweiten in 10 Injektionen ungefähr 110 ccm Blut zugeführt worden.

Bei 3 Kindern war eine Bluttransfusion mit intramuskulären Blutinjektionen kombiniert worden.

1. Fall F. E., Gewicht 4100 g, Universalspender (wie seine Mutter), hatte vor der Transfusion sehr deutliche (++) positive Reaktion mit Blutkörperchen der Gruppe A, B und AB. Durch 2 Transfusionen und 3 intramuskuläre Blutinjektionen wurden dem Kinde im ganzen 270 ccm Mutterblut verabreicht. Das Agglutinationsvermögen des Serum wurde hierdurch nicht verändert.

2. Bei Fall K. H., Gewicht 4200 g, der Gruppe A zugehörig (desgleichen die Mutter), wurden vor der Transfusion keine Isoagglutinine festgestellt, nach der Transfusion und den intramuskulären Injektionen von 150 ccm Mutterblut konnte für die Dauer von 3 Wochen eine undeutliche (±) Agglutination von Erythrocyten der Gruppe AB festgestellt werden.

3. Fall R. M., 3400 g, Gruppe A, die Mutter Universalspender, war vor der Transfusion ebenfalls ohne Isoagglutinine. Nach der Transfusion von 75 ccm Blut und einer Injektion von 20 ccm Blut intramuskulär von der Mutter konnte in diesem Falle eine deutliche (+) Agglutination mit der Gruppe B und AB festgestellt werden, welche nach 4 Wochen schwand.

Bei 5 Kindern wurde die Bluttransfusion allein ausgeführt.

4. Das Kind B. M., Gewicht 3900 g, wie seine Mutter Universalspender, mit deutlicher (+) Agglutination der Blutkörperchen A, B, AB, konnte nach einer Transfusion von 80 ccm Mutterblutes Blutkörperchen der Gruppe A und AB deutlicher (++) agglutinieren, während sich die Agglutination mit der Gruppe B nicht veränderte (+). Nach 3 Wochen wurde das Kind entlassen, ohne daß sich sein Agglutinationsvermögen noch irgendwie geändert hätte.

5. Fall S. V., 4300 g, wie seine Mutter Universalspender, wies vor 2 Transfusionen, durch welche ihm 150 ccm Mutterblut intravenös verabreicht wurden, sehr deutliche (++) Agglutination mit der Gruppe A, B und AB auf. Kurz nach der Transfusion starb das Kind. Das Agglutinationsvermögen änderte sich nicht.

6. Fall V. M., 2700 g, wie dessen Mutter der Gruppe B angehörig, agglutinierte deutlich (+) vor der Transfusion mit den Gruppen A und AB, nach der Transfusion von 60 ccm Blut eines fremden Universalspenders war die Agglutination deutlicher (++).

Bei den letzten 2 Kindern wurden vor der Transfusion im Serum keine Isoagglutinine vorgefunden.

7. Fall P. M., 3820 g, Universalspender, wies nach 150 ccm Blut per venam (Spender die eigene Mutter, zugehörig zur Gruppe B) sehr deutliches Agglutinationsvermögen (++) für Blutkörperchen der Gruppe AB, undeutliches für Blutkörperchen der Gruppe B auf. Nach einer zweiten Bluttransfusion, welche 4 Tage später von einem fremden Universalspender vorgenommen wurde, erschien sehr deutliche (++) Agglutination mit der Gruppe A und AB, während das Agglutinationsvermögen mit der Gruppe B verschwand. Der Serumbefund blieb dann 4 Wochen unverändert, wonach die Agglutination mit A und AB für die Dauer von 2 Wochen schwächer (+) wurde. In der nächsten Woche war wieder die Agglutination mit der Gruppe A sehr deutlich (++), mit der Gruppe B (auch mit der eigenen Mutter) und der Gruppe AB bloß deutlich (+). In den folgenden 3 Wochen

wies das Agglutinationsvermögen starke Schwankungen auf. Mit der Gruppe A blieb das Agglutinationsvermögen nach vorübergehendem Erlöschen undeutlich (±), mit der Gruppe B stellte sich in der letzten Woche unerwartet sehr deutliche (++) Agglutination ein, während mit der Gruppe AB bloß einmal eine undeutliche (±) Agglutinationsreaktion festgestellt werden konnte. Alle späteren Untersuchungen, welche noch 3 Wochen lang fortgesetzt wurden, blieben negativ. Im Alter von 6 Monaten wurde das Kind aus der Klinik entlassen.

8. Fall H. A., 4200 g, Universalspender, bekam 120 ccm Blut eines fremden Spenders der Gruppe O. 5 Tage nach der Transfusion agglutinierte das Serum des Kindes deutlich (+) Blutkörperchen der Gruppe B, sehr deutlich (++) der Gruppe A und AB, während mit den Blutkörperchen der eigenen Mutter (Gruppe A) bloß deutliche (+) Agglutination vorhanden war. Von der 3. Woche an, bis zur 10. Woche, in der das Kind starb, war die Agglutination mit allen Gruppen deutlich (+).

Von Heilseren wurde in einem Falle antidiphtherisches Pferdeserum (10 ccm — 10000 Einheiten), viermal Strepto-Pneumokokken-Serum, im ganzen 20—40 ccm verabreicht. Einmal stellte sich undeutliche (±) Agglutination mit der Gruppe B bei einem Kinde der Gruppe A ein, welche jedoch bloß bei einer unmittelbar folgenden Untersuchung nachweisbar war. Omnadinverabreichung in den Muskel hatte in allen 4 Fällen keinen Einfluß auf den Isoagglutiningehalt des Blutes.

Die Agglutination von Blutkörperchen der Mutter durch das Serum des Kindes konnten wir sowohl spontan bei Neugeborenen als auch bei jungen Säuglingen nach intramuskulären und intravenösen Blutinjektionen feststellen.

I. Bei einem Neugeborenen der Gruppe B untersuchten wir am Tage der Geburt und fanden deutliche (+) Agglutination mit Blutkörperchen der Gruppe A. 8 Tage nach der Geburt war die Agglutination mit Blutkörperchen der Gruppe A sehr deutlich (++). Daneben erschien deutliche (+) Agglutination mit Blutkörperchen der eigenen Mutter, welche der Gruppe AB angehörte. 15 Tage nach der Geburt konnte bloß mit Blutkörperchen der Gruppe A deutliche (+) Agglutination nachgewiesen werden. Alle späteren Agglutinationsproben waren negativ. Das gefundene α-Agglutinin konnte nicht der Mutter, welche der Gruppe AB angehörte, entstammen.

II. Beim zweiten Neugeborenen W. A., welches der Gruppe O angehörte, konnte 2 Tage nach der Geburt sehr deutliche (++) Agglutination mit Blutkörperchen der Gruppe B und AB festgestellt werden. Die Reaktion mit den Blutkörperchen der eigenen Mutter (Gruppe B) war nur deutlich (+). Das Kind konnte nicht weiter verfolgt werden. Hier wurde also ein β-Agglutinin nachgewiesen. Die Agglutination mit den Blutkörperchen der Mutter war auffallend schwächer als die mit Blutkörperchen fremder Personen.

III. Das Serum des Kindes L. J., der Gruppe A angehörig, agglutinierte 8 Tage nach der Geburt deutlich (+) Blutkörperchen der Gruppe B und der eigenen Mutter (Gruppe AB). Gleich deutlich (+) agglutinierte es Blutkörperchen fremder Personen der Gruppe AB. 1 Woche später war dieses Agglutinationsvermögen erloschen. Auch hier wurde ein β-Agglutinin festgestellt.

Nach intramuskulären Blutinjektionen konnten wir eine Agglutination der mütterlichen Blutkörperchen in 2 Fällen nachweisen.

IV. Fall P. L., der Gruppe B angehörig, bekam 3 Blutinjektionen, im ganzen 30 ccm von der eigenen Mutter, welche der Gruppe AB angehörte. Es erschien

sehr deutliche Agglutination (++) mit der Gruppe A und AB, welche anfangs, in den ersten 3 Wochen, gewisse Unregelmäßigkeiten aufwies, dann weitere 7 Wochen, bis zur Entlassung des Kindes aus der Klinik, konstant blieb. Es erschien hier also ein α-Agglutinin, welches sich mit der Gruppe des Kindes vertrug. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß hier bereits die definitive Blutgruppe mit andauerndem Isoagglutinin erschien.

V. Einem anderen Kinde D. N., der Gruppe O angehörig, wurden 20 ccm Mutterblut der Gruppe A in 2 Injektionen verabfolgt. Es erschien sehr deutliche (++) Agglutination mit A, deutliche (+) mit B und AB, und dies gleich intensiv mit Blutkörperchen der eigenen Mutter wie mit Blutkörperchen fremder Personen der gleichen Gruppe. Nach 1 Woche verschwand die Agglutination mit den Blutkörperchen der Gruppe B, mit A und AB blieb sie deutlich (+). Das Kind wurde dann aus der Klinik entlassen. Es wurde hier sicher die Anwesenheit des α-Agglutinins festgestellt, welches nicht von der Mutter stammen konnte.

VI. *Nach der Transfusion* von der eigenen Mutter konnten wir das Entstehen von Isoagglutininen für die Blutkörperchen der Mutter bloß beim Kinde P. M. beobachten, dessen Verhalten bereits früher (Nr. 7) beschrieben wurde. Die Agglutination war hier nur undeutlich (±) und konnte bloß bei einer Untersuchung beobachtet werden.

Die Ergebnisse unserer Beobachtungen zeigen, daß die Möglichkeit aktiver Isoagglutininbildung im Säuglingsorganismus bereits für die erste Periode nach der Geburt zugestanden werden muß. Dafür spricht nicht nur der Umstand, daß die Isoantikörper des Neugeborenen, wenn auch selten, sich aktiv gegenüber den Blutkörperchen der eigenen Mutter verhalten können (*Halban, Collon, Liedberg* u. a., unsere Beobachtung), sondern auch die Feststellung, daß die ersten Agglutinine manchmal ziemlich spät aus dem Blute verschwinden. Es ist schwer vorstellbar, daß die Ausscheidung der auf placentarem Wege von der Mutter zum Kind übertragenen Isoantikörper sich länger als 4 Monate nach der Geburt hinziehen könnte. Auch die Unregelmäßigkeiten, welche sich bei einigen unserer Fälle bei der Verfolgung der Isoagglutinine feststellen ließen (vorübergehendes Verschwinden oder Verstärkung der Agglutinationsreaktion), kann am einfachsten durch Schwankungen der aktiven Isoantikörperproduktion erklärt werden.

Die Agglutination der mütterlichen Blutkörperchen durch das Serum des eigenen Kindes — dieser sicherste Beweis für die Fähigkeit des Säuglingsorganismus zur aktiven Isoantikörperproduktion — erschien in unserem Materiale sowohl in der ersten Zeit nach der Geburt als auch später, im 2. und 3. Monat, nach intramuskulären und intravenösen Blutinjektionen. Das Erscheinen und spätere Anwachsen der Agglutination nach der Geburt, kann mit der Geburt in Beziehung gebracht werden, wie dies sehr deutlich unser Fall I zeigt, in welchem die Produktion der gegenüber Mutterblutkörperchen aktiven Isoagglutinine beim Kinde eine anfangs ansteigende und später abfallende Phase aufweist. Der Einfluß der Geburt selbst auf das Erscheinen der Isoagglutinine beim neugeborenen Kinde beweisen die Untersuchungen von *Semsowa* und *Terechowa*[11]. Diese Autorinnen konnten nie die Anwesenheit

von Isoagglutininen im Blute von Feten nachweisen und führen bloß vereinzelte Literaturangaben mit andersartigen Ergebnissen *(Sones)*[1] an. Bei Feten fand auch *Kemp*[12] keine Isoantikörper, welcher meint, die Isoantikörper müßten in einer der Geburt sehr nahen Periode von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Das vorübergehende Verschwinden der Agglutination bei einigen Fällen erweckt die Vorstellung einer absteigenden Kurve, welche sich nach Erreichung des Nullpunktes noch einmal für kurze Zeit erhebt. Ähnliche, jedoch bedeutend größere Schwankungen der Agglutinationsreaktion konnten wir nach einer Bluttransfusion beim Falle 7 beobachten.

Unter diesen Umständen ist es schwer zu entscheiden, wieviel von den im Kindesblute enthaltenen Isoagglutininen passiv von der Mutter übertragen und wieviel aktiv vom Kindesorganismus selbst erzeugt wird. Wir begehen wohl keinen großen Fehler, wenn wir die Isoantikörper des Neugeborenen als auf dem Placentarwege passiv von der Mutter übertragen betrachten, im Einklange mit *Hirszfeld*[1]. Hingegen sind die Isoantikörper, welche länger im Blute verharren, sowie jede spontane Erhöhung oder Neuerscheinung der Agglutination als Ausdruck aktiver Antikörperbildung zu betrachten. Die Angaben von *Collon*[10] und *Liedberg*[3], welche bei einigen Neugeborenen bereits gegen Blutkörperchen der eigenen Mutter aktive Isoantikörper im Nabelschnurblute feststellen konnten, könnte im Einklange mit den Befunden von *Semzowa-Terechowa*[11] und *Kemp*[12] so gedeutet werden, daß in diesen Fällen aktive Isoagglutininproduktion wahrscheinlich bereits während der Geburt stattfand.

Unsere Befunde können so zusammengefaßt werden, daß in den ersten Tagen nach der Geburt das Kind bloß eine vorübergehende Bereitschaft an aktiver Isoantikörperproduktion auf einen bestimmten Reiz hin aufweist (Geburt, Blutinjektionen). Mit wachsendem Alter wird diese Bereitschaft immer größer, bis sie früher oder später in den Zustand dauernder und spontaner Produktion übergeht. Auch dann kann noch der Agglutinationstiter durch Blutinjektionen erhöht werden, wie dies der Fall von *Michon*[13] beweist. Einige ähnliche Fälle führt *Levine*[14] an. *Bakwin*, *Astrowe* und *Rivkin*[15] stellten beim Säugling nach der Transfusion bloß passive Isoagglutininübertragung fest. Den Widerspruch mit unseren Befunden kann man damit erklären, daß die angeführten Autoren das Verhalten der Isoagglutinine bei ihren Fällen viel kürzere Zeit verfolgten als wir. Der Unterschied zwischen dem Säugling und späteren Altersperioden besteht wahrscheinlich bloß in einer kleineren Bereitschaft des Säuglingsorganismus, auf einen gewissen Reiz hin, wie ihn z. B. Blutinjektionen darstellen, Antikörper zu bilden.

[1] Zitiert nach *Semzowa* und *Terechowa*.

Durch das Studium der Krankengeschichten unseres Materiales zeigte es sich, daß in keinem Falle der unmittelbare Einfluß von Infektionen auf die Isoagglutinationsbildung festgestellt werden konnte. Auch ihre Übertragung durch die Muttermilch auf das Kind scheint unwahrscheinlich.

Im Einklang mit Angaben von *Hirszfeld* und *Zborowski*[16], *Liedberg*[3] und *Morville*[4], sowohl wie mit unserem Material kommt es am häufigsten zur Übertragung von Isoagglutininen der Gruppe O auf Gruppe O in 96% (nach *Hirszfeld* und *Zborowski* in 90%), von der Gruppe A auf Gruppe A bloß in 37% (7%), von der Gruppe B auf Gruppe B in 62% (22%), von Gruppe O auf Gruppe A in 69 (12%), von Gruppe O auf Gruppe B in 86% (54%), von Gruppe A auf Gruppe O in 50% (15%), von Gruppe B auf Gruppe O in 70% (18%). Das Prozent der übertragenen Antikörper in unserem Material sowohl wie in dem von anderen Autoren (*Liedberg*[3], *Morville*[4] u. a.) ist größer, als bei *Hirszfeld* und *Zborowski* (die Nummern in Klammern), was durch ein anderes Verhältnis zwischen Serum und Blutkörperchen (in unseren Fällen 10:1, bei *Hirszfeld* und *Zborowski*[16] 2:1 [*Lazarevicz* und *Zborowski*[17]]) erklärt werden kann. Was die Möglichkeit der Übertragung von Isoantikörpern anlangt, zeigt unser Material ungefähr die gleichen Gruppenunterschiede wie das der angeführten Autoren.

Bei den 156 untersuchten Kindern waren die einzelnen Blutgruppen in folgendem Verhältnis vorhanden:

Universalspender	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe AB
51 (32,7%)	62 (39,8%)	34 (21,8%)	9 (5,7%)

Die Blutgruppen der Mütter:

Universalspender	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe AB
49 (31,4%)	61 (39,1%)	34 (21,8%)	12 (7,7%)

Polák[18] hat am klinischen Material der II. chirurgischen Universitätsklinik, welches mehr als 500 Fälle umfaßt, folgendes Verhältnis festgestellt:

Universalspender	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe AB
41,77%	36,84%	16,25%	5,14%

Die Statistik von *Trokan*[19], welche mehr als 1000 in der östlichen Slowakei lebende Tschechen umfaßt, führt folgende Zahlen an:

Universalspender	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe AB
32,79%	51,70%	10,01%	5,49%

Ein gewisser Unterschied gegenüber den Angaben von *Polák* und *Trokan* kann nicht dahin gedeutet werden, daß die Agglutinogene beim Säugling erst während der postnatalen Entwicklung erscheinen würden.

Die Zahl der Personen mit beiden Agglutinogenen (Gruppe AB) ist in der Statistik von *Polák*[18] und *Trokan*[19] niedriger, hingegen die Zahl der Personen ohne Agglutinogene (Gruppe O) ist bei *Polák*[18] größer als in unseren Zusammenstellungen. Das gegenseitige Verhältnis der Blutgruppen bei unseren Müttern und ihren Kindern stimmt fast überein, wie dies auch *Liedberg*[3] anführt. Aus ähnlichen Vergleichen verschiedener Zusammenstellungen abgeleitete Schlüsse japanischer Autoren *(Hara* und *Wakao*[6]*)* über die postnatale Entstehung der Agglutinogene können wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht bestätigen. Auch konnten wir im Einklang mit *Jones*[7], *Liedberg*[3] und *Morville*[4] u. a. nie eine Änderung der Blutgruppe (das Erscheinen eines neuen Agglutinogens) bei einem unserer untersuchten Kinder feststellen. *Semzowa* und *Terechowa*[11] konnten Agglutinogene regelmäßig bei Feten von $6^1/_2$ Monaten feststellen.

Zusammenfassung.

1. Die Autoren verfolgten den Gehalt des Blutes an Isoagglutininen, welche im Neugeborenenserum in 60% aller Fälle anwesend sind, von der Geburt bis zum 1.—7. Monat, größtenteils bis zum 3.—4. Monat. Das Blut wurde in Wochenintervallen während des ganzen klinischen Aufenthaltes der Kinder entnommen.

2. In 3 Wochen verschwinden die Isoagglutinine aus dem Blute von Neugeborenen, welchen kein Blut injiziert wurde, in der Mehrzahl der Fälle (56%), eine kleinere Anzahl der Kinder verliert die Isoagglutinine später, bis zum 4. Monat nach der Geburt.

3. Neben der passiven Isoantikörperübertragung, wie sie bei der Geburt zustande kommt, wird von den Autoren die Möglichkeit aktiver Isoagglutininbildung schon bei Neugeborenen zugelassen. Mit der Entwicklung des Kindes wächst diese Bereitschaft. In den ersten 4 Lebensmonaten kommt es in der Regel zu keiner spontanen Isoagglutininbildung, sondern bloß auf einen spezifischen Reiz hin, wie ihn die Geburt oder eine Blutinjektion bildet. Die Bereitschaft zu vorübergehender Isoagglutininbildung geht später in den Zustand einer Dauerproduktion über.

4. Es konnte keine unmittelbare Wirkung überstandener Infektionen oder von Ernährung mit Muttermilch auf den Isoagglutiningehalt des Säuglingsblutes festgestellt werden.

5. Weder die direkte Verfolgung der Agglutinogene nach der Geburt, noch der Vergleich des gegenseitigen prozentuellen Verhältnisses der Blutgruppen bei Müttern und ihren Kindern erlaubt es zu schließen, daß beim Kinde in der postnatalen Periode ein neues Agglutinogen auftreten könnte. Dieser Voraussetzung widerspricht auch das prozentuelle Verhältnis der Blutgruppen der tschechischen Bevölkerung im Vergleiche mit der gleichen Statistik der an der Klinik untersuchten

Mütter und Kinder. Beim neugeborenen Kinde ist das Agglutinogen qualitativ bereits differenziert, aber seine Empfindlichkeit gegenüber dem Agglutinationstiter der Testseren muß jedoch nicht hinreichend groß sein, um nach der Geburt immer nachgewiesen werden zu können.

Literatur.

[1] *Hirszfeld, L.:* Erg. Hyg. **15**, 54—218 (1934). — [2] *Francotte, M.:* Rev. franç. Pédiatr. **5**, 109—135 (1929). — [3] *Liedberg, N.:* Acta path. scand. (København.) **6**, 1—38 (1929). — [4] *Morville, P.:* Acta path. scand. (København.) **6**, 39—65 (1929). — [5] *Smith, C. H.:* Amer. J. Dis. Childr. **36**, 54—69 (1928). — [6] *Hara* u. *Wakao:* Jb. Kinderheilk. **114**, 313—321 (1926). — [7] *Jones, B. B.:* Amer. J. Dis. Childr. **22**, 586—597 (1921). — [8] *Dychno* u. *Dertschinsky:* Arch. Gynäk. **142**, 741—749 (1930). — [9] *Halban, J.:* Wien. klin. Wschr. **1900 I**, 545. — [10] *Collon, N. G.:* C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 418—420 (1926); **96**, 144—145 (1927). — [11] *Semzowa* u. *Terechowa:* Klin. Wschr. **1929 I**, 206—209. — [12] *Kemp, T.:* C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 419—420 (1928). — [13] *Michon, P.:* C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 676—678 (1926). — [14] *Levine, Ph.:* Erg. inn. Med. **34**, 111—152 (1928). — [15] *Bakwin, Astrowe* and *Rivkin:* Amer. J. Dis. Childr. **33**, 442—450 (1927). — [16] *Hirszfeld* u. *Zborowski:* Klin. Wschr. **1925 I**, 1152—1157. — [17] *Lazarewicz* et *Zborowski:* C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1213—1214 (1926). — [18] *Polák, E.:* Transfuse krevní. Praha 1930. — [19] *Trokan, J.:* Bratislav. lek. listy **9**, 1078—1087 (1929).

I. Kinderklinik der Karls-Universität in Prag.

(Aus der Universitätskinderklinik zu Würzburg
[Direktor: Prof. Dr. *H. Rietschel*].)

Die Thyreoidinwirkung bei der Rachitis [1].

Von
A. Poerschke.

(Eingegangen am 17. Juni 1937.)

Die heute wohl fast allgemein angenommene Vermittlerrolle des endokrinen Drüsenapparates zwischen D-Vitamin und Stoffwechsel in der Rachitisgenese *(Rietschel, Freudenberg, György, Degkwitz, Nitschke)* und die in diesem Zusammenhang erschienenen Arbeiten von *Nitschke* veranlaßten uns, seine in Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen über die Wirkung des Schilddrüsenhormons bei der Rachitis auf ihre Bedeutung beim rachitischen Säugling zu prüfen. Ähnliche Versuche, wenn auch in kleinerem Umfange wurden bereits von *Thoenes, Heymann* und *Maier* vorgenommen. Auch *Nitschke* erwähnt zwei von ihm beobachtete Fälle.

Wir konnten im Laufe des letzten Winters in einer größeren Reihenuntersuchung an etwa 40 rachitischen oder rachitisgefährdeten Säuglingen die Wirkung des Thyreoidins (Merck) beobachten und zu den Beobachtungen bei den mit D-Vitamin behandelten in Vergleich stellen. Die Phosphatwerte wurden jeweils nach der Methode *Bell-Doisy-Briggs* in kürzeren Abständen kontrolliert, um das Einsetzen der Heilungsvorgänge festzustellen.

Bei der Frage der Dosierung des Thyreoidins beim rachitischen Säugling hielten wir uns an die Angaben *Nitschkes*, daß orale Gaben unter 2—3 mg Thyroxin und Injektionen unter 1 mg Thyroxin keinen Erfolg versprechen.

Die Versuche zeigten nun einen deutlichen Einfluß des Schilddrüsenhormons auf die Höhe des „anorganischen Phosphors im Blute“ (hier kurz „P-Wert“ genannt) beim rachitisch veränderten Mineralstoffwechsel des Säuglings. Dosen von 0,05 g Thyreoidin-Merck oral gegeben, teilweise sogar auch solche von 0,1 g tgl. übten aber doch nur einen geringen, zum Teil überhaupt keinen Einfluß auf den P-Wert aus. Doch auch bei höheren Gaben von 0,2 Thyreoidin mußten einige Versager festgestellt werden, die sich nicht durch Infekte oder andere den P-Wert senkende Momente erklären ließen. Eine nachhaltige Wirkung auf den intermediären Phosphatstoffwechsel auch nach Absetzen des Thyreoidins war nach den theoretischen Schlußfolgerungen *Nitschkes* nicht zu erwarten. So konnte in fast allen Fällen ein Absinken des P-Wertes nach Aussetzen der therapeutischen Maßnahmen und anhaltender

[1] Ausführliche Mitteilung in der Inaug.-Dissertation des Verf.

rachitischer Gefährdung beobachtet werden, was ebenfalls nicht auf eine physiologisch auftretende P-Senkung bei Infekten zurückzuführen war. Eine weitere Tatsache, welche besonders ins Auge fallen mußte, war die starke Labilität des P-Wertes akuten Infekten gegenüber, die sich bei deren Eintreten in einer sofortigen bedeutenden Senkung zeigte, während unter der Vigantolbehandlung in solchen Fällen nur eine geringe Verlangsamung des P-Anstieges und ein sonst guter Heilverlauf eintraten. Auch hatte es den Anschein, als ob der mit Thyreoidin behandelte rachitische Säugling gegenüber dem mit D-Vitamin behandelten bedeutend leichter für Infekte aller Art, wie sie sich ja ständig im Gefolge einer Rachitis einstellen, empfänglich wäre. Andererseits mag die schnelle Heilungstendenz der Rachitis unter der Vigantolbehandlung das Auftreten von Infekten auf ein geringes Maß herabsetzen.

Was die Beeinflussung der rachitischen Symptome von seiten des Skeletsystems anbelangt, so zeigten diese unter der oben erwähnten Medikation nur äußerst geringe Veränderungen. In vielen Fällen konnte trotz langandauernder Thyreoidingaben die Craniotabes nicht zur Ausheilung gebracht werden, so daß schließlich eine Vigantolbehandlung der betreffenden Säuglinge notwendig wurde. Manchmal entwickelte sich sogar erst unter der Thyreoidintherapie bei vorher rachitisch verändertem Phosphatstoffwechsel eine Craniotabes.

Bei der Thyreoidinanwendung traten ferner öfter unangenehme Nebenerscheinungen in dem Allgemeinbefinden der Säuglinge auf. War schon bei geringen Dosen von 0,1 Thyreoidin, welche auf den P-Wert nur einen geringen Einfluß ausübten, eine deutliche Hemmung im vorher gleichmäßigen Gewichtsanstieg festzustellen, so zeigten Dosen bis zu 0,3 Thyreoidin tgl. einen Stillstand, wenn nicht ein Absinken der Gewichtskurve. Auch machten sich oft die Schweiße unangenehm bemerkbar. Um eine Kompensation zu versuchen, wurde auf Grund neuerer Arbeiten von *Wendt* einzelnen Säuglingen außer den Thyreoidindosen von uns eine größere Menge A-Vitamin in Form von Vogan (bis 40 Tropfen tgl.) verabreicht. *Wendt* konnte bei Basedowfällen einen günstigen Einfluß des A-Vitamins beobachten, der vermutlich auf einem gewissen Antagonismus zwischen Schilddrüsenhormon und A-Vitamin beruht. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich bei keinem der zusätzlich mit Vogan behandelten Säuglinge eine Behebung der störenden Allgemeinerscheinungen. Wenn vereinzelt ein besserer P-Anstieg zu sehen war, so darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß das Vogan aus Fischleberölen gewonnen und ihm so auch ein nicht geringer Gehalt an D-Vitamin beigemischt ist.

Auf Grund der oben erwähnten Beobachtungen und der sich daraus ergebenden Tatsachen dürfte doch die größte Wahrscheinlichkeit dafür sprechen, daß der Hypophosphatämie gegenüber der Azidose und der Grundumsatzsenkung die primäre Rolle in der Rachitisgenese zukommt,

welche Meinung auch von *Rietschel, Pfaundler, Freudenberg* und *Degkwitz* vertreten wird. Es würde so also durch die Verminderung der oxydationsfördernden Phosphationen im Blute eine Azidose und Stoffwechselverlangsamung auftreten, die dann wiederum zu weiteren P-Verlusten führt, also einen Circulus vitiosus entstehen läßt. Wie im einzelnen sich nun die Zusammenhänge bei der Rachitisgenese gestalten, läßt sich bei der Mannigfaltigkeit der Theorien und Beweise von den verschiedensten Autoren nicht sicher klar entscheiden, und es bedarf trotz der Sammlung weitgehendster Erkenntnisse auf diesem Gebiete noch umfangreicher Untersuchung bis zur völligen Klarheit.

Zusammenfassung.

Dem Thyreoidin kommt ein Einfluß auf den intermediären Phosphatstoffwechsel zu, doch kann eine Abhängigkeit des Grades der P-Steigerung im Blute von verschieden hohen Dosen nicht festgestellt werden. Die Wirkung des Thyreoidins hält nach seiner Absetzung nicht an. Die Knochenwachstumsstörungen bei der Rachitis werden durch Thyreoidin nicht oder nur in ungenügendem Maße beeinflußt.

Literatur.

Degkwitz: Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1578. — Klin. Wschr. **1934 I**, 201. — *Fasold:* Z. Kinderheilk. **56**, 407. — *Freudenberg:* Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, S. 727f. 1931. — *György:* Erg. inn. Med. **36**, 752f. (1929). — *György-Stepp:* Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927. — *Hertz:* Z. Kinderheilk. **50**, 452. — *Heymann:* Z. Kinderheilk. **55**, 512. — *Nitschke:* Klin. Wschr. **1929 I**, 794f., 1123f.; **1930 II**, 1489; **1933 II**, 1793, 1910. — Z. Kinderheilk. **50**, 662; **54**, 1, 223; **56**, 690. — Acta paediatr. (Stockh.) **16**, 473. — *Schaal:* Z. Kinderheilk. **56**. — *Thoenes:* Jb. Kinderheilk. **145**, 177. — *Toepfer:* Z. Kinderheilk. **56**, 405, 692. — *Wendt:* Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1160, 1679. — Med. Klin. **1936 I**, 27.

Berlin-Schöneberg, Norbert-Krankenhaus.

(Aus der Kinderklinik [Direktor: Prof. Dr. *B. de Rudder*] und dem Senckenbergischen Pathologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. *B. Fischer-Wasels*] der Universität Frankfurt a. M.).

Kombination eines muskulären und eines entzündlichen „pleuranahen Marginalschattens".

Von

Doz. Dr. **C. Bennholdt-Thomsen** und Prof. Dr. **H. H. Kalbfleisch.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juni 1937.)

Nachdem unlängst in dieser Zeitschrift[1] auf „die pleuranahen Marginalschatten im Röntgenbilde" *(Bennholdt-Thomsen)* hingewiesen wurde, glauben wir jetzt auf Grund eines besonders gelagerten Falles unsere damals vertretene Ansicht, „daß die genannten Schattensäume sowohl pathologischen als auch normalen Ursprungs sein können", erneut erhärten zu können.

Am 20. 4. 37 kam in der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. das 1 Jahr und 4 Monate alte schwerkranke Kind R. G. (Protokoll-Nr. 77/1937) mit schwerer Stomatitis aphthosa, multiplen Hautabscessen und einem ausgedehnten Lungenbefund zur Aufnahme. Die am 29. 4. vorgenommene Röntgenuntersuchung ergab eine ausgedehnte, fleckig-konfluierende Infiltrierung der rechten Lunge mit einem mandelgroßen, von einer dichteren Randzone umgebenen Aufhellungsherd in Höhe der 7. Rippe. Außerdem zeigte die linke Lunge fleckig-gekörnte Schattenherde nahe dem Hilus mit stärkerer Ausbreitung im linken Oberfeld.

Am 7. 5. 37, also 8 Tage später machte sich bei dem Kinde plötzlich eine starke motorische Unruhe bemerkbar, es kam zu hochgradiger Cyanose, zum Kollaps! Ursache dieses plötzlichen Verfalles war ein akuter Durchbruchs- und Spannungspyopneumothorax rechts. Bei der sofort an die erneute Röntgenaufnahme angeschlossenen Pleurapunktion entleerten sich, den Stempel der Glasspritze durch Überdruck vortreibend, 20 ccm Luft. In der Kanüle war etwas dicker rahmiger „Eiter" nachweisbar. Nach vorübergehender Erholung trat in der Nacht vom 7. bis 8. 5. unter zunehmender Verschlechterung der Exitus ein.

Die Röntgenaufnahme des Pyopneumothorax zeigte nun, wie aus dem hier nur interessierenden Teilausschnitt ersichtlich, einen rechtsseitigen, etwa 2 cm breiten Luftmantel (vgl. Abb. 1). Durch den Pneumothorax zogen fadenförmige Stränge zur Peripherie hin, die ihrerseits das *typische Bild* des *pleuranahen Marginalschattens* in besonders

[1] Z. Kinderheilk. 58, 523 (1936), dort auch Schrifttum.

instruktiver Weise bot. — Durch den Lufteinbruch in die Pleurahöhle war also gleichsam wie in einem Experiment ein einwandfreier Rand-

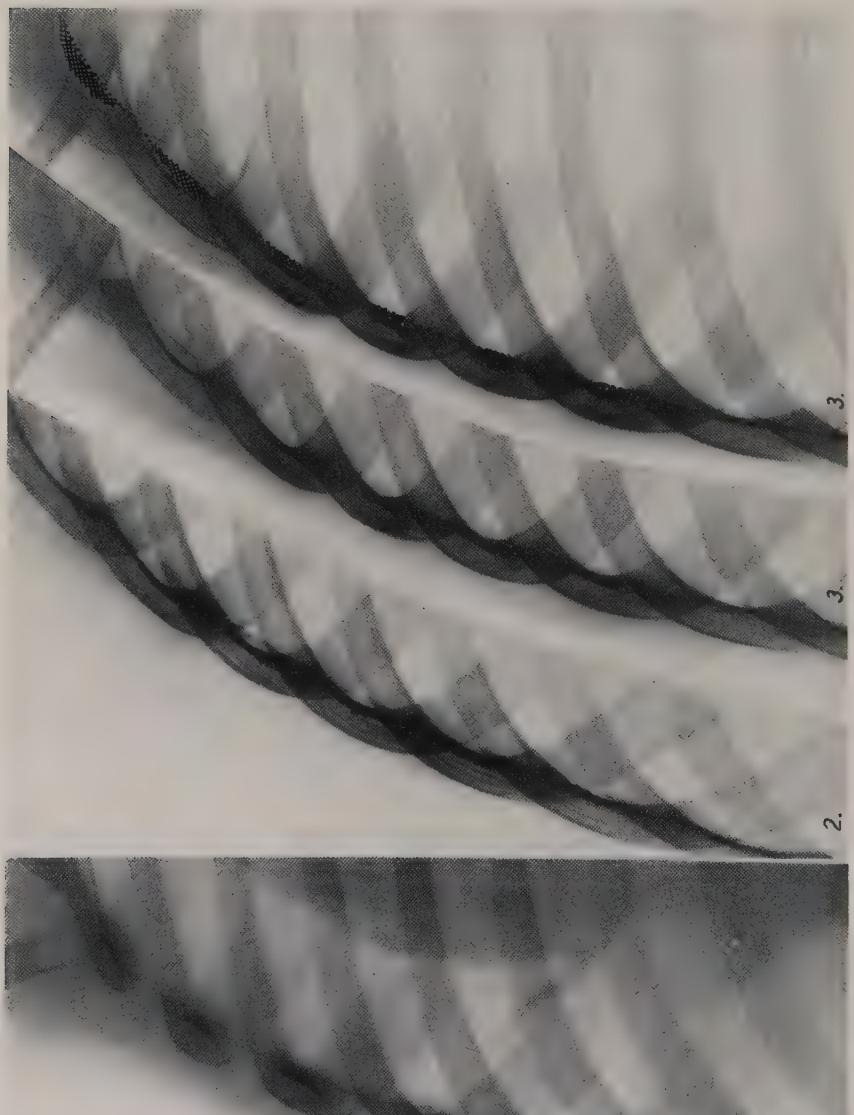


Abb. 1—3. „Pleuranahe Marginalschatten" bei Pyopneumothorax noch beim Lebenden aufgenommen (*1*); nach Entfernung

saum zur Darstellung gebracht. Welcher Natur dieser Randschatten bzw. wer der schattengebende Faktor war, mußte die Sektion ergeben.

Obduktion am 9. Mai 1937 im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität (S. 763/37):

Leiche eines seinem Alter entsprechend kräftig entwickelten, etwas mageren Kindes. In der Haut des behaarten Kopfes und des Rumpfes einige wenige scharfrandige Hautdefekte mit rotem Grund. Im linken Nucleus caudatus ein erbsgroßer, in der weißen Substanz des linken Schläfenlappens ein haselnußgroßer Käseknoten mit grauen Knötchen am Rande, ferner ein erbsgroßer und ein haselnußgroßer in der rechten Kleinhirnhälfte.

Serosablätter der Bauchhöhle spiegelnd. Mesenteriallymphknoten und peripankreatische Lymphknoten stark vergrößert, zum Teil vollkommen verkäst, zum Teil mit Knötchen. In der Darmschleimhaut vom Ileum bis Rectum bis daumennagelgroße tuberkulöse Geschwüre. Die Milz vergrößert mit zahlreichen bis hanfkorngroßen Käseknötchen auf der Schnittfläche. In der Leber einige bis hanfkorngroße gallegelbe käsige Knötchengruppen. Das rechte Nierenbecken zeigt neben einer Papillenmündung einen verkästen Schleimhautbezirk. Zwerchfellstand links 5. Rippe. Die rechte Zwerchfellhälfte ist ganz schlaff und wölbt sich in die Bauchhöhle vor.

Der Thorax wurde geschlossen in dem subcutanen Fettgewebe aus der Leiche entfernt, die Bronchien von der Trachea mit Formalin injiziert und in *Kaiserling*scher Flüssigkeit angehärtet. Am nächsten Tage wurde die rechte Pleurahöhle unter Flüssigkeit eröffnet, wobei sich im Schwall Gasblasen und trübe gelbe Flüssigkeit entleerten. Dann wurde das Zwerchfell herausgenommen und der Thorax von unten her eveneriert. Beide Lungen lagen frei in der Pleurahöhle. Die parietale und viscerale Pleura rechts waren mit einem fibrinösen Belag überzogen, der nicht gleichmäßig dick war, sondern einige dickere Züge auf dem weniger dicken diffusen Pleuraüberzug zeigte. Links war die Pleura spiegelnd. In den Lungen fand sich links eine Durchsetzung mit spärlichen miliaren Knötchen, rechts eine fast diffuse käsige Hepatisation mit einer kastaniengroßen Kaverne mit käsiger Wand im rechten Unterlappen in Hilushöhe. Von der bis 1 cm subpleural reichenden Wand aus führte ein Fistelgang bis zur Pleura, die an dieser Stelle perforiert ist; in der Umgebung der Perforationsöffnung nekrotische Pleura. Die zur rechten Lunge regionären Lymphknoten, ferner die an der Bifurkation und an der rechten Trachealseite sind bis haselnußgroße und bis zur Kapsel verkäst.

Dann wurde der Fibrinbelag von der Parietalpleura mit dem Schwamm entfernt, was leicht gelang. Am oberen und am unteren Rande einiger Rippen wurden kleine subpleurale Fettgewebswülste festgestellt, von denen namentlich der am unteren Rande der 8. Rippe rechts einige Millimeter weit über den unteren Rippenrand in den 8. Intercostalraum hinein hinüberging. Die Fettgewebswülstchen wurden entfernt. Schließlich wurde die Costalpleura ohne Verletzung der Intercostalmuskulatur von dieser und den Rippen abgezogen. Die Costalpleura erwies sich im Vergleich zu links deutlich verdickt.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Primäraffekt. Kaverne im rechten Lungenunterlappen mit Pleuranekrose und Perforation.

Pyopneumothorax rechts. Käsige Hepatisation fast der ganzen rechten Lunge. Spärliche miliare Tuberkel in der linken Lunge. Ulceröse Darmtuberkulose. Kleinknotige Milztuberkulose. Käsige Tuberkulose fast aller Körperlymphknoten. Konglomerattuberkel in Groß- und Kleinhirn. Wenig ausgedehnte Nierenbeckentuberkulose links. Einzelne Gallengangstuberkel in der Leber. Hautulcera. Mikroskopisch: Die histologische Untersuchung ergab eine Bestätigung der makroskopisch

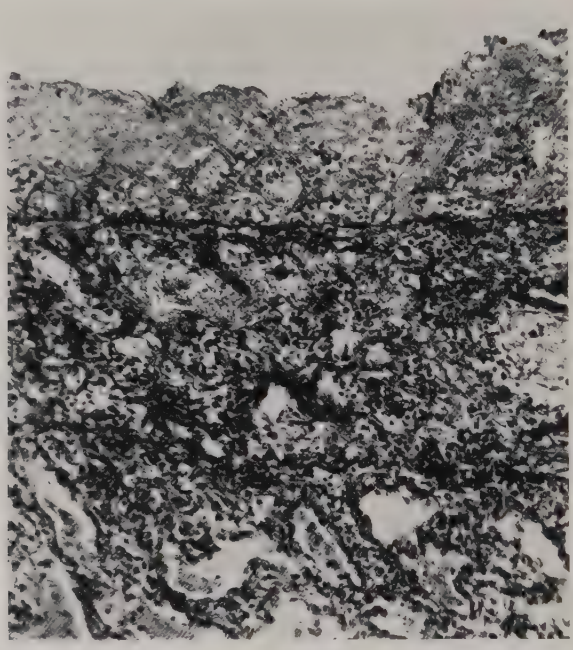


Abb. 4. Unterlappenpleura mit fibrinöser Pleuritis von S. 763/37. Vergr. 160fach.

gestellten Diagnose. Die Pleura der rechten Lunge erwies sich stark hyperämisch, leicht ödematös, mit spärlicher Leukocytendurchsetzung, der Belag bestand aus Fibrin und Leukocyten (Abb. 4).

Es ergab sich also, daß kavernöse Lungentuberkulose mit Durchbruch der Kaverne in den Pleuraraum und Bildung eines Pneumothorax mit fibrinös-eitriger Pleuritis derselben Seite bestand; tuberkulöse Veränderungen fanden sich in der Pleura nicht. Die Pleuritis war frisch und wahrscheinlich erst nach Durchbruch der Kaverne entstanden.

Zum Vergleich mit der Pleuradicke unseres Falles bringen wir die Abbildung (Abb. 5) der Unterlappenpleura eines etwa 2 Jahre alten Kindes (S. 938/37), die keinerlei pathologische Veränderungen makro- und mikroanatomisch aufzuweisen hat. Der Vergleich der beiden

Abbildungen ergibt ohne weiteres den Unterschied in der Dicke der normalen und der pathologisch veränderten Pleura.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung hat demnach an für unsere Fragestellung wichtigen Befunden ergeben, daß an marginalen schattengebenden Schichten für das Röntgenbild außer der äußeren und inneren Thoraxmuskulatur und den Rippen noch der fibrinös-leukocytäre Pleurabelag und die entzündlich-hyperämische Pleura selbst in Betracht zu ziehen sind. Die den unteren Rand einiger Rippen (namentlich 8. Rippe) überragenden subpleuralen Fettgewebspolster, welche später

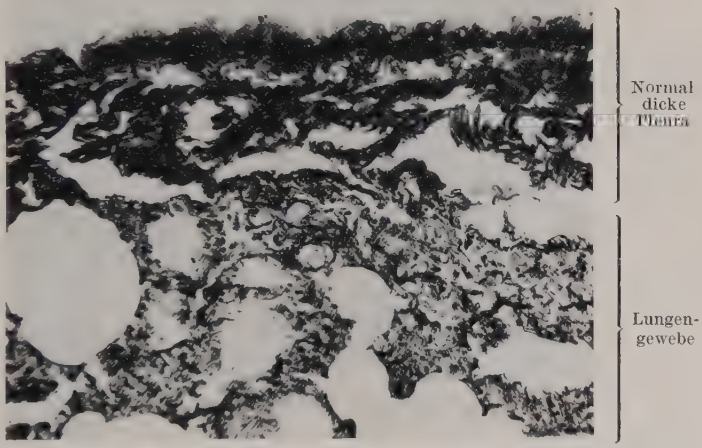


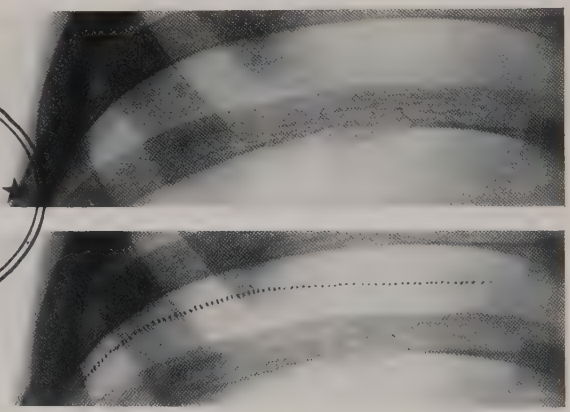
Abb. 5. Unterlappenpleura eines etwa 2 Jahre alten Kindes ohne pathologische Veränderungen (S. 938/37). Vergr. 160fach.

noch genannt werden, spielen wegen ihrer Lage im vorliegenden Falle für die marginalen Schatten keine Rolle.

Um nun zu entscheiden, welche dieser Gewebsschichten bzw. Belagmassen in unserem Falle tatsächlich im Röntgenbilde nachweisbare Schatten veranlaßt haben, wurde jede einzelne Etappe der oben geschilderten anatomischen Präparation geröntgt, nachdem bereits vorher der in toto herausgenommene Thorax der Röntgenuntersuchung unterworfen worden war.

Der ohne Verletzung der Pleura- und Zwerchfellkuppen herausgenommene Thoraxtorso ließ neben dem Schattensaum in seinem unteren Anteil eine Spiegelbildung im Sinne eines Pyopneumothorax erkennen. Nach der Evisceration des Brustkorbinhaltes kommen die oberflächlichen fibrinösen Beläge der Pleura costalis ebenfalls röntgenologisch „leicht zottenförmig“ (vgl. die oben erwähnten „fadenförmigen Stränge“) zur Darstellung. Nach ihrer Entfernung fast der gleiche röntgenologische

Befund: wohl sind die Zotten nicht mehr nachweisbar, jedoch ist der Marginalsaum unverändert deutlich (Abb. 2). Da jedoch die Pleura, wie bereits erwähnt, an sich verdickt war (vgl. die histologischen Mikrophotogramme), so konnte bis zu diesem Zeitpunkt die pathologische Genese des marginalen Randschattens in diesem Falle nach wie vor nicht von der Hand gewiesen werden. Immerhin mußte stutzig machen, daß auf einzelnen Filmen auch die linke nicht „erkrankte" Seite einen schmalen Schattensaum aufwies. Als jedoch nach Entfernung der letzten schattengebenden Schicht, nämlich der minutiösen Abpräparierung des Brustfelles der pleuranahe Marginalschatten, vielleicht etwas schmäler,



BOSTON MEDICAL
MAR 5 1963
LIBRARY

Abb. 6. „Begleitschatten" der 8. Rippe durch subpleuralen Fettgewebswulst bedingt.

aber im übrigen ebenso deutlich sichtbar wurde (Abb. 3), war unseres Erachtens damit erneut bewiesen, daß sogar auf ein und derselben Thoraxseite der pleuranahe Marginalschatten „sowohl pathologischen als auch normalen Ursprungs" sein kann. In unserem Falle ist sogar der pathologische Anteil nur ein leicht akzidenteller, während einwandfrei als ausschlaggebender Schattenfaktor wiederum der *Knutsson*sche „innere Muskelschatten der Brustwand" aufgezeigt werden konnte.

Es geht aber aus diesem Befunde und dem oben erwähnten früher mitgeteilten Beobachtungsgut noch als weitere Tatsache hervor, daß, wenn der Phrenicocostalwinkel frei bleibt, allein röntgenologisch keine Entscheidung über die Genese der genannten schmalen Schattensäume zu treffen ist. Daraus ergibt sich aber unseres Erachtens für die Praxis, daß bei den pleuranahen Marginalschatten und gleichzeitig fehlenden klinischen Befunden zuerst auf das Mitbeteiligtsein des ja keineswegs seltenen normalen inneren Muskelschattens geschlossen werden muß. Entschließt man sich jedoch aus klinischen Erwägungen heraus für eine entzündliche Pleuramitbeteiligung, so kann immer noch die *Breite* dieses

BOSTON MEDICAL
LIBRARY

Randschattens eine Summationsfolge von normalem Muskelschatten und Pleuraverdickung bzw. Pleurabelag sein.

Zum Schlusse sei noch kurz auf eine Besonderheit des Röntgenbefundes hingewiesen, dessen anatomisches Substrat oben bereits kurz geschildert worden ist. Es handelt sich um den, auf Abb. 6 im 8. Intercostalraum deutlich sichtbaren, an den unteren Rippenrand anschließenden Begleitschatten. Dieser Befund ist nicht selten und in anderen Fällen auch an mehreren Rippen festgestellt worden. Das Substrat dieses Schattens ist nicht ein Muskel, sondern der subpleurale Fettgewebswulst. Diese jedem Pathologen bekannten Fettgewebswülste, die am oberen und unteren Rande der Rippen auch schon bei Kindern häufig festzustellen sind, kommen als schattengebendes Gewebe ebenfalls zur Wirkung, allerdings nur die den unteren Rippenrändern aufsitzenden und über den darunterliegenden Intercostalraum hinaushängenden. Die am oberen Rippenrande liegenden und meist auf die Hinterfläche der zugehörigen Rippen hinüberhängenden dürften, da ihr Schatten mit dem dichteren der Rippe zusammenfällt, röntgenologisch nicht erfaßbar sein. Auf diese subpleuralen Fettgewebswülste wird der eine von uns *(Kalbfleisch)*, namentlich wegen der an gleicher Stelle liegenden Pleuraschwielen („Zuckergußpleura"), demnächst noch eingehend zurückkommen.

Zusammenfassung.

Ein Spontanpneumothorax bringt fast wie in einem Experiment einen pleuranahen Marginalschatten zur Darstellung.

Bei der Sektion werden alle in Frage kommenden schattengebenden Schichten nacheinander abgetragen und jede einzelne Etappe geröntgt. Es ergab sich, daß eine eitrig-fibrinöse Pleuritis nur zu einem kleinen Teil an der Bildung des Marginalschattens beteiligt war, während der *Knutsson*sche innere Muskelschatten der Brustwand der fast alleinige schattengebende Faktor war.

Für die Praxis wird daher auf Grund des geschilderten Falles und früherer Beobachtungen empfohlen, dieser normalen Genese der pleuranahen Marginalschatten vordringliche Aufmerksamkeit zu schenken.

Als Nebenbefund wird auf die „Begleitschatten" der Rippen hingewiesen, die nicht muskulären Ursprungs sind, sondern durch subpleurales Fettgewebe hervorgerufen werden können.

Frankfurt a. M.-Süd 10, Eschenbachstr. 14,
Univ.-Kinderklinik.

(Aus der Marburger Kinderklinik. — Direktor: Prof. Dr. med. *E. Freudenberg.*)

Über den Gehalt der Serumfette an ungesättigten Fettsäuren beim Säuglingsekzem.

Von

Leni Schornstein,

Volontär-Assistentin.

(Eingegangen am 29. Juni 1937.)

Hansen [4 7] stellte 1933 fest, daß bei Ekzemkindern die Fettsäuren im Blutserum weniger ungesättigt sind, d. h., daß die Jodzahl der Fettsäuren im Serum geringer ist als bei normalen gleichaltrigen Kindern. Hieraus folgerte *Hansen*, daß das Ekzem sozusagen als Mangelkrankheit aufzufassen sei, und zwar bestehe der Mangel hierbei an ungesättigten Fettsäuren. Als Beweis hierfür versuchte er, das Ekzem durch innerliche Gaben von ungesättigten Fettsäuren zu beeinflussen. Er gab den Kindern zu ihrer Nahrung Öle, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind (Leinöl) und konnte nach seinen Berichten nach mehrwöchiger Gabe eine klinische Besserung des Ekzems feststellen und damit einhergehend auch ein Ansteigen der Jodzahl im Serum nachweisen. Kontrollfälle ohne Ölgaben zeigten dieses Phänomen nicht. Gleichzeitig konnte er zeigen, daß das Ekzem bei Entzug des hochungesättigten Öles wieder aufflackerte.

Diese eigenartige Beziehung zwischen Ekzem und ungesättigten Fettsäuren fand *Hansen* nicht bei anderen allergischen Erkrankungen wie Asthma oder Heufieber, aber wohl, wenn eine von beiden mit Ekzem vergesellschaftet war. Zustimmend äußert sich *Cowie*[1]. Im Gegensatz hierzu steht *E. Holt*[8], der den ätiologischen Faktor nicht in den ungesättigten Fettsäuren, sondern in dem Fett als solchem sieht. Er teilt mit, daß er Ekzem und Asthma auftreten sah, wenn der Nahrung das Fett vollkommen entzogen war, und daß er eine Besserung der Erkrankung beobachtete, wenn Fett (und zwar Butter, die nur geringe Mengen ungesättigter Fettsäuren enthält) gegeben wurde. Bei seinen letzten Versuchen fand *Hansen* die Gesamtlipoide des Blutserums bei Ekzemkindern gegenüber normalen Kindern nicht wesentlich verändert. Diese Feststellung deckt sich mit unseren Ergebnissen[3], die wir im vergangenen Jahr veröffentlichten, während *Faber* und *Roberts*[2] für Ekzematiker eine Erhöhung der Gesamtlipoide im Serum angeben. Die Jodzahl im Serum war bei ihnen nur um ein geringes niedriger.

Eigene Untersuchungen.

Die untersuchten Ekzemfälle standen im 1. und 2. Lebensjahr, waren frisch in stationäre Behandlung gekommen und waren lokal nicht

vorbehandelt. Die Diät bestand in der früher angegebenen[3] Kohlehydrat-Pflanzeneiweißmischung. Als hautnormale Kontrollkinder nahmen wir gesunde Kinder oder Rekonvaleszenten, deren Erkrankung (meist leichte Infekte mit geringer Temperaturbewegung während des akuten Stadiums) einige Zeit zurücklag oder solche, die wegen einer Rachitis stationär behandelt wurden. *Hansen* hat in seiner letzten Veröffentlichung gezeigt, daß die Jodzahl im Blutserum während des akuten hochfieberhaften Stadiums eines Infektes im Sinne einer Verminderung beeinflußt ist. Unsere Kontrollkinder wurden einige Tage, bevor sie in den Versuch kamen, mit der oben genannten Ekzemnahrung ernährt.

Das Gesamtserumfett bestimmten wir wiederum nach der Hämolipokritmethode von *Rückert*[11]. Zur Jodzahlbestimmung verwandten wir die Methode von *Rosenmund* und *Kuhnhenn*[10] in der Ausgestaltung von *Page*, *Pasternak* und *Burt*[9].

Als Antwort auf unsere Frage: „Wie verhält sich die Jodzahl im Blutserum der Ekzemkinder zu der bei normalen gleichaltrigen Kindern?" ergibt sich folgendes:

Es besteht eine auffallende Differenz zwischen der Jodzahl bei Ekzemkindern und der bei normalen Kontrollkindern (s. Tabelle 1!). Wenn auch

Tabelle 1. 25 hautnormale Kinder.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter Monate	Gewicht g	Diagnose	Gesamt-Serumlipoid ccm-%	Jodzahl im Gesamt-Serumlipoid
1	H. M.	♂	$2^1/_2$	3240	Dystrophie	0,456	149
2	H. M.	♂	3	4900	Anämie	0,376	145
3	W. P.	♂	4	4880	Großer Infekt	0,416	93
4	R. H.	♂	4	5100	Tetanie	0,596	175
5	F. H.	♂	4	6200	Otitis	0,376	112
6	E. H.	♂	4	5920	Tetanie	0,376	198
7	P. L.	♂	5	5530	Rachitis	0,496	125
8	M. B.	♀	$5^1/_2$	6030	Pertussis	0,336	162
9	M. K.	♀	7	5170	Osteomyelitis	0,416	146
10	K. A.	♂	8	7240	Bronchitis	0,336	203
11	K. S.	♂	8	5110	Dystrophie	0,496	125
12	E. R.	♂	9	7830	Pneumonie	0,336	149
13	E. R.	♂	9	8610	Pneumonie	0,656	123
14	W. U.	♂	11	7480	Dystrophie	0,336	82
15	H. M.	♂	8	5240	Pertussis	0,296	133
16	W. W.	♂	12	7140	Rachitis	0,336	192
17	H. L.	♀	$14^1/_2$	6100	Zwergwuchs	0,576	96
18	H. L.	♀	15		Zwergwuchs	0,576	95
19	C. H.	♀	15	9600	Bronchitis	0,556	188
20	K. M.	♂	16	10800	Ammenkind	0,256	248
21	H. M.	♂	17	10800	Ammenkind	0,256	248
22	H. L.	♀	16		Zwergwuchs	0,576	106
23	U. A.	♀	16	10800	Drüsentbc.	0,536	153
24	H. C.	♀	18	8940	Dystrophie	0,744	133
25	R.	♂			Großer Infekt	0,720	176
					Durchschnittswerte	0,457	150,2 (± 9,0)

die Streuungsbreite der einzelnen Werte sehr groß ist, so kann man den Durchschnittswert als *einwandfrei erniedrigt* bezeichnen, denn die Differenz der Durchschnittswerte übertrifft den dreifachen mittleren Fehler bedeutend. Der Durchschnittswert für die Gesamtlipoide ist bei Ekzemkindern und bei hautnormalen Kontrollkindern wiederum annähernd gleich (s. Tabelle 1!). Die Altersverteilung der verglichenen Kinder stimmt in den beiden Gruppen auch genügend überein. Bildet man die Kategorien bis zu $^1/_2$ Jahr, bis zu 1 Jahr, bis zu 2 Jahren, so betragen sie bei den Normalen 8, 8, 9 und bei den Ekzemen 9, 12, 5 Fälle.

Tabelle 1a. 26 Ekzemkinder.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter Monate	Gewicht g	Gesamt-Serum-lipoid ccm-%	Jodzahl im Gesamt-Serum-lipoid
1	G. N.	♀	$2^1/_2$	3980	0,416	110
2	I. S.	♀	3	4380	0,416	57
3	M. V.	♂	3	3890	0,376	79
4	V. V.	♂	3	3580	0,256	140
5	R. M.	♂	4	5350	0,376	145
6	H. K.	♀	5	3640	0,416	108
7	M. K.	♂	5	5540	0,336	155
8	H. D.	♂	$5^1/_2$	7560	0,336	136
9	H. G.	♂	6	5860	0,456	136
10	H. K.	♂	7	5800	0,536	125
11	W. S.	♂	7	6300	0,576	103
12	E. D.	♀	7	6850	0,327	145
13	H. W.	♂	$7^1/_2$	5250	0,696	92
14	E. E.	♂	$7^1/_2$	5140	0,536	127
15	H. E.	♂	8		0,576	123
16	A. G.	♂	8		0,376	109
17	E. K.	♀	8	7100	0,396	116
18	K. D.	♀	9		0,528	141
19	G. R.	♀	11	8300	0,461	157
20	A. M.	♂	11	9100	0,607	90
21	J. S.	♂	12	7880	0,576	111
22	J. H.	♂	13	6780	0,416	111
23	F. S.	♂	15	9800	0,456	100
24	N. K.	♀	17	10000	0,616	113
25	D. L.	♂	17	8600	0,520	101
26	E. S.	♀	21	7240	0,328	130
			Durchschnittswerte		0,458	117,7 (± 4,7)

Unsere zweite Versuchsreihe, welche die Frage betraf, inwieweit unsere fett- und salzarme Kohlehydrat Pflanzeneiweißdiät der Ekzematiker den Gesamtlipoid- und besonders den Jodzahlwert im Serum beeinflußt, ist wohl zu keinem ausschlaggebenden Ergebnis gekommen, da diese Diät den hautnormalen Kindern nur für 3—4 Tage gegeben wurde. Nach *Hansen* wäre diese Zeit viel zu kurz, um eine sichtliche Veränderung des Jodwertes zu erzielen. Bei unseren 9 Fällen — es waren wiederum Nichtekzemkinder — die vollkommen gesund waren (Ammenkinder) oder einen leichten Infekt seit einiger Zeit überstanden hatten, zeigten sich der Gesamtlipoidwert und die Jodzahl im Serum kaum verändert (s. Tabelle 2!). Die Differenz übertrifft den dreifachen mittleren Fehler nicht.

Weiterhin haben wir nach Angaben von *Hansen* die Wirkung der innerlichen Gaben von Ölen mit hochungesättigten Fettsäuren auf die Jodzahl im Serum verfolgt. Als Öl mit hoher Jodzahl gaben wir das bekannte Lebertranpräparat *Detavit*. In Tabelle 3 sehen wir das Ergebnis der Versuche an 2 Kindern, die keinen akuten Infekt hatten. Bei Fall 1,

Tabelle 2. 9 hautnormale Kinder.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter Monate	Gewicht g	Gesamtlipoid-Jodzahl bei normaler Kost ccm-%		Gesamtlipoid-Jodzahl bei Ekzemdiät ccm-%	
1	W. P.	♂	4	4880	0,416	93	0,336	123
2	P. L.	♂	5	5530	0,496	125	0,416	128
3	M. B.	♀	$5^1/_2$	6030	0,336	162	0,376	158
4	H. A.	♂	8	7240	0,336	203	0,416	145
5	H. M.	♂	8	5200	0,296	133	0,416	105
6	E. R.	♀	9	7830	0,336	149	0,440	110
7	H. L.	♀	15	6100	0,576	96	0,563	109
8	U. A.	♀	16	10800	0,536	136	0,464	196
9	R.	♂			0,720	176	0,568	110
		Durchschnittswerte			0,449	141(±11,9)	0,441	131(±10)

H. L., beobachten wir einen ziemlich konstanten Wert für Gesamtlipoide und Jodzahl im Serum. Die Jodzahl ist nach einer 3 Wochen langen Gabe von Detavit deutlich angestiegen (s. Tabelle 3!). Fall 2, E. R., zeigt ebenfalls nach 3 Wochen Detavitgaben einen sehr frappanten Anstieg der Jodzahl (s. Tabelle 3!).

Tabelle 3.

Datum	Nahrung	Gesamtlipoid ccm-%	Jodzahl
Fall 1.	H. L., ♀, 15 Mon.	Prop. Zwergwuchs.	
17. 8.	Gewöhnliche Kost	0,576	96
18. 9.	Gewöhnliche Kost	0,576	95
21. 9.	Ekzemdiät (3 Tg.)	0,536	109
6. 10.	Gewöhnliche Kost + Detavit	0,616	106
15. 10.	Desgl.	0,576	153
2. 11.	„	0,536	172
Fall 2.	E. R., ♂, 9 Mon.,	chronische Pneumonie.	
16. 9.	Gewöhnliche Kost	0,440	110
16. 10.	Gewöhnliche Kost + Detavit	0,576	220

Inwieweit Öl mit hochungesättigten Fettsäuren auf das Ekzem therapeutisch einwirkt, wie *Hansen* meint, können wir nicht angeben, da wir unsere Versuche über dieses Gebiet noch nicht abgeschlossen haben. Es muß aber betont werden, daß diese Frage nur in indirektem Zusammenhang mit der von uns bestätigten Beobachtung von *Hansen* steht. Es ist sehr wohl möglich, daß die Jodzahl der Serumfettsäuren beim Ekzem infolge sekundärer Veränderungen erniedrigt ist. Der Schluß, daß beim Ekzem der Mangel an hochungesättigten Fettsäuren ätiologische Bedeutung hat, ist keineswegs zwingend. Hier entscheidet nur die klinische Erfahrung.

Zusammenfassung.

1. Die Gesamtlipoide bei Ekzem- und hautnormalen Säuglingen und Kleinkindern sind annähernd gleich; jedoch zeigt der Jodwert der Fettsäuren im Serum zwischen beiden Gruppen eine große Differenz, die trotz erheblicher Streubreite als einwandfrei anzusehen ist. *Die Jodzahlen der Serumfette bei Ekzematikern sind niedriger.*

2. Gesamtlipoidwert und Jodzahl im Nüchternserum werden durch eine kurz dauernde Diätänderung bei normalen Kindern nicht beeinflußt.

3. Gaben von ungesättigten Fettsäuren, bei unseren Fällen in Form von Detavit, bewirken nach einer Dauer von etwa 3 Wochen einen deutlichen Anstieg der Jodzahl im Serum.

4. In der Erniedrigung der Jodzahl des Serumfettes beim Säuglingsekzem kann nicht ohne weiteres ein Hinweis dafür gesehen werden, daß der Mangel an hochungesättigten Fettsäuren eine Bedeutung für die *Pathogenese* des Ekzems hat. Eine solche Veränderung kann sich auch sekundär einstellen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Cowie:* Amer. J. Dis. Childr. **50**, Nr 3, 810 (1935). — [2] *Faber, H. K.* and *D. Roberts:* J. of Paediatr. **6**, Nr 4, 490 (1935). — [3] *Freudenberg, E.* u. *L. Schornstein:* Z. Kinderheilk. **57**, H. 7, 675 (1936). — [4] *Hansen, A.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1198 (1933). — [5] *Hansen, A.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 160 (1933). — [6] *Hansen, A.:* Amer. J. Dis. Childr. **50**, Nr 3, 810 (1935). — [7] *Hansen, A.:* Amer. J. Dis. Childr. **53**, Nr. 4, 953 (1937). — [8] *Holt, E.:* Amer. J. Dis. Childr. **50**, Nr 3, 810 (1935). — [9] *Page, Pasternak* u. *Burt:* Biochem. Z. **223**, 445 (1930). — [10] *Rosenmund* u. *Kuhnhenn:* Z. Unters. Nahrgsmitt. usw. **46**, 154 (1923). — [11] *Rückert, W.:* Klin. Wschr. **1931 II**, 1853.

Marburger Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg [Direktor: Prof. Dr. *R. Degkwitz*].)

Über Erfahrungen und Untersuchungen mit Alete-Nährzucker.

Von

Johann Baptist Mayer.

(Eingegangen am 16. Juni 1937.)

I.

Mit der Aufnahme der Dextrin-Maltose-Gemische in die Säuglingsernährung hat die Pädiatrie den Gedanken *Liebigs*, dem künstlich ernährten Säugling die Verwertung der Stärke zu erleichtern, sinnvoll weitergeführt. Es wurde eine Reihe von Nährzuckern hergestellt, die in der Tat das Problem der Verabreichung von Kohlehydraten bei der Aufzucht künstlich ernährter Säuglinge seiner Lösung sehr nahe brachten.

Die Vorstellungen über die Resorptionsvorgänge im kindlichen Darm und die Assimilation der Nährstoffe in den Geweben haben im Laufe der Zeit manchen Wandel erfahren. Unter anderem hat uns die neu entstandene Fermentchemie tiefer in diese Geheimnisse eindringen lassen. *Willstätter* und seine Schüler stellten feinste Unterschiede in der Wirksamkeit anscheinend völlig identischer Fermente, eine Fermentspezifität fest und zeigten, daß die Fermente nur an ganz bestimmten Atomanordnungen angreifen können und unwirksam bleiben, wenn sonst gleich gebaute große Moleküle in solchen kleinen Atomgruppen Unterschiede zeigen.

Für uns sind diese Befunde insofern wichtig, als sie uns den verschiedenartigen Abbau des Stärkemoleküls durch pflanzliche und tierische Amylase begreiflich machen. Seit *Kuhn* und *Ohlsson* weiß man, daß das Stärkemolekül aus Glykose aufgebaut ist und daß dieser Aufbau durch abwechselnde α- und β-Bindungen zwischen den Glykoseresten zustande kommt. Während nun aber die Amylase, wie sie sich in den Malzauszügen findet und wie sie bisher zur Herstellung der Nährzucker angewandt wurde, die Stärke in ihren β-Bindungen spaltet, so daß β-Maltose und ein in den β-Bindungen aufgelockertes Abbauprodukt, der sogenannte Dextrinkörper entsteht, bringt die Amylase der Pankreasdrüse im Gegensatz dazu in dem Stärkemolekül die α-Bindungen zur Lösung, so daß man annehmen mußte, daß im Verdauungsprozeß die Stärke immer in der α-Richtung abgebaut wird.

Dieser grundsätzlich verschiedene Abbau der Stärkemoleküle im kindlichen Darm wurde von *Malyoth* bestätigt. Die Maltose im Darm, durch Stärkeabbau entstanden, erwies sich tatsächlich als α-Maltose. Eine ganz wesentliche physiologische Erweiterung erhielten diese Befunde durch die Arbeiten *Willstätters*, aus denen hervorgeht, daß auch

die Amylasen der Körpergewebe, z. B. die der Leukocyten, zum α-Typ gehören. In neuester Zeit bringt *v. Klinkenberg* von anderer Seite her noch einen weiteren physiologisch wichtigen Befund, daß nämlich Glykogen α-Stärke darstellt.

Malyoth hat damals, ohne um die Befunde *v. Klinkenbergs* zu wissen, aus seinen Beobachtungen die Schlußfolgerung gezogen und einen Nährzucker konstruiert, der, dem physiologischen Abbau der Stärke im kindlichen Organismus angepaßt, in α-glykolytischen Bindungen vorhanden ist, weil a priori zu erwarten war, daß ein solcher, in der natürlichen Art abgebauter, hochmolekularer Zucker die Verdauungs- und Resorptionsbedingungen und den Gewebsaufbau vereinfachen und dadurch dem Säugling nützen könnte.

Sowohl die Amylose als das Amylopektin, aus denen der neue Nährzucker hergestellt wird, sind in dieser Form abgebaut. *Malyoth* nennt seinen Zucker „körpernah", weil er in der gleichen Weise aus lockeren Kohlehydraten abgespalten wurde, wie das im Säuglingsorganismus geschieht. *Cori* spricht in diesem Sinne von arteigenen, umgekehrt von artfremden Zuckern. Da sich die bisherigen Nährzucker zu 50% aus Dextrin und zu 50% aus Maltose zusammensetzten, wurde der Abbau des neuen Nährzuckers soweit durchgeführt, bis derselbe Prozentsatz an Dextrin und Maltose erreicht war.

Die von *Malyoth* veröffentlichten Zucker-Austauschversuche scheinen nun in der Tat eine deutliche Überlegenheit seines Zuckers über die bisherigen zu bestätigen. Wer aber die Geschichte der Säuglingsernährung und der früher so rasch wechselnden Mode der Säuglingsernährung kennt, wird verstehen, daß wir zunächst mit einer gewissen Skepsis an die Frage herangingen, sie aber doch für wichtig genug hielten, um sie unter veränderten Bedingungen einer Nachprüfung zu unterziehen.

Die äußeren Bedingungen waren bei der Überprüfung dieser Fragen bei uns nicht so gut, wie sie *Malyoth* angegeben hatte. Es fehlt uns eine Freiluftveranda. Die wenigen Sonnentage, die uns das Hamburger Klima im letzten Jahre schenkte und in denen die Kinder ins Freie gebracht werden konnten, waren kein Ersatz dafür. Zudem litten wir fast dauernd unter Mangel an Pflegepersonal. Drittens wurden die Kinder keineswegs gesondert behandelt oder gestellt. Die Schwestern wußten nicht, welche Kinder Alete-Nährzucker (A.N.Z.) erhielten und welche nicht, so daß keinesfalls ein besseres Gedeihen durch günstigere Gestaltung der äußeren Bedingungen verursacht sein konnte.

So haben wir seit über einem Jahr Säuglingen jeglichen Alters mit den verschiedenartigsten Erkrankungen als Kohlehydrat A.N.Z. angeboten. Unsere Versuche unterscheiden sich von denen *Malyoths*, außer den etwas anderen äußeren Bedingungen, durch das Nährgemisch, in dem der Zucker enthalten war. Während *Malyoth* den Zucker fast ausschließlich in gesäuerter Vollmilch verabreichte, gaben wir ihn

vorwiegend in Buttermilchgemischen und beobachteten an dem Gedeihen, der Zunahme des Körpergewichtes, der Trinklust, dem Wohlbefinden und den Stühlen seine Wirkung. Als Vergleichszucker stand uns der *Töpfer*s Nährzucker (T.N.Z.) zur Verfügung, der schon seit mehreren Jahren an unserer Klinik gegeben wurde. Im ganzen haben wir 155 Säuglinge mit A.N.Z. behandelt. Nicht eingerechnet sind alle Kinder, die nur wenige Tage A.N.Z. erhielten, sei es, daß es sich um gesunde Begleitkinder handelte, die nur 2—3 Tage in der Klinik waren, oder um schwerkranke Kinder mit Pneumonie, Meningitis usw. oder Frühgeburten, die in wenigen Tagen nach der Klinikaufnahme ad exitum kamen. Der Versuch, den ganzen Verhandlungsverlauf dieser Kinder nach irgendeinem Schema exakt statistisch gegen einen früheren Jahrgang, wo die Kinder nur T.N.Z. erhielten, auszuwerten, war nicht möglich, weil der Variablen (Altersunterschiede, Verschiedenheit der Erkrankungen und der Ernährungsform, der Konstitutionstypen usw.) und der Unbekannten zu viele sind.

Es kann sich daher bei der allgemeinen Betrachtung nur um persönliche Eindrücke handeln. Diese waren die folgenden: daß der A.N.Z. vor allem von jungen, gesunden und ernährungskranken Kindern besser vertragen wird als die bisher von uns gebrauchten Zucker, daß die Zunahme rascher erfolgt, daß die körperliche Beschaffenheit der Kinder, ihr Turgor, ihr Kolorit, ihre Resistenz gegenüber Infekten, eine vorzügliche ist, daß die Stuhlqualitäten ausgezeichnete sind und daß die Umsetzung von einer Heilnahrung auf eine Dauernahrung besonders leicht gelingt.

Eindeutiger und objektivierbarer scheinen uns unsere Zucker-Austauschversuche zu sein. Es wurde dabei von uns Kindern, die nach Überwindung einer Ernährungsstörung, oder solchen, die von vornherein während eines grippalen Infektes oder nach Überstehen eines solchen ein Nahrungsgemisch verabreicht bekamen, das z. B. T.N.Z. enthielt, unter völlig gleichen Bedingungen, ohne Änderung des Milieus oder der Nahrungszusammensetzung, der T.N.Z. gegen A.N.Z. ausgetauscht und das weitere Gedeihen beobachtet. Der Ernährungsmodus und das Alter können die Ergebnisse nicht verwischen, da sie ja für beide Zuckerarten gleich ins Gewicht fallen.

Wir besitzen zwei Serien, eine von 16, eine von 15 Kindern, bei denen Zuckertauschversuche fast störungsfrei ausgeführt werden konnten.

Bei der ersten Serie (Tabelle 1) handelt es sich um Kinder, die bei Gaben von 5% T.N.Z. aus der Ernährungsstörung oder dem schlechten Allgemeinzustand herausgeführt wurden und wo bei gutem Allgemeinbefinden der T.N.Z. gegen A.N.Z. ausgetauscht wurde. Nach der rein statistischen Auswertung der Gewichtskurven finden sich unter 16 Kindern 5 (31,2%), wo sich nach einem schönen Gewichtsanstieg mit T.N.Z. die Gewichtskurve nach Austausch gegen A.N.Z. verflachte.

Die übrigen 11 Kurven (68,8%) zeigen weitaus schöneren Gewichtsanstieg nach Umsetzen von T.N.Z. auf A.N.Z.

Tabelle 1.

Anzahl	Name	Diagnose	Zuckerart	Zahl der Versuchstage	Gesamtgewichtszunahme in g	Gewichtszunahme pro Tag in g
1	Seeland, R., geb. 21. 1. 36 3 Monate	Abstillungsdyspepsie Rachitis	T. *A.*	4 3	30 60	7,5 *20,0*
2	Fischer, J., geb. 20. 5. 36 4 Wochen	Nabelgranulation, Dystrophie	T. *A.*	12 30	150 660	12,5 *22,0*
3	Gruber II, geb. 29. 6. 36 (Frühgeburt)	(vom 45.—59.Ltg.) vom 59.—84. Ltg.	T. *A.*	14 26	280 560	20,0 *21,5*
4	Arps, G., geb. 23. 4. 36 2 Monate	Abstillungsdyspepsie	T. *A.*	10 11	300 240	30,0 *21,8*!
5	Tenz, H., geb. 16. 5. 36 4 Wochen	Abstillungsdyspepsie Fehlernährung Hernia inguin. rechts	T. *A.*	9 9	140 430	15,5 *47,7*
6[1]	Kurtz, M., geb. 7. 2. 36 7 Monate	Bronchitis Pharyngitis	T. *A.*	14 3	380 190	27,1 *63,3*
7	Backen, U., geb. 12. 5. 36 (Frühgeburt)	(vom 11.—15. Ltg.) vom 15.—45. Ltg.	T. *A.*	5 30	50 720	10,0 *24,0*
8	Potzahr, geb. 29. 7. 36 (Frühgeburt)	(vom 48.—55. Ltg.) vom 55.—67. Ltg.	T. *A.*	8 12	200 250	25,0 *20,0*!
9	Sohmer, J., geb. 9. 5. 36 (Frühgeburt)	(vom 9.—20. Ltg.) vom 21.—37. Ltg.	T. *A.*	12 17	310 370	25,8 *21,7*!
10	Rupp, U. geb. 13. 8. 36 4 Monate	Keuchhusten Rachitis	T. *A.*	23 10	520 260	22,6 *26.0*
11	Späth, G., geb. 25. 9. 36 1 Monat	Keuchhusten	T. *A.*	18 7	210 320	16,1 *45,7*
12	Franke I, geb. 5. 4. 36 (Zwilling)	(vom 17.—29. Ltg.) vom 29.—55. Ltg.	T. *A.* T.	12 26 2	130 700 30	10,8 *26,9* 15,0
13	Zimermann, H., geb. 19. 6. 36 8 Wochen	Abstillungsdyspepsie Grippaler Inf.	T. *A.*	14 12	340 430	24,4 *35,8*
14[2]	Brockel, O., geb. 17. 4. 36 6 Monate	Rachitis, Otitis media, Parent. Ern.-Störung	(T. *A.* T.	21 15 4	760 600 130	36,1) *40,0* 32,5

[1] *Kind 6* erhielt 3 Breie und 2 Flaschen Halbmilch.

[2] *Kind 14* wurde mit 2 Breien und Halbmilch ernährt. Während der ersten T. N.Z.-Periode bekam das Kind einmal 39° Fieber ohne Störung des Allgemeinbefindens; beide Trommelfelle waren etwas gerötet, am nächsten Tag fieberfrei; Rötung der Trommelfelle in 3 Tagen abgeklungen.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Anzahl	Name	Diagnose	Zuckerart	Zahl der Versuchstage	Gesamtgewichtszunahme in g	Gewichtszunahme pro Tag in g
15	Gerhardt, K., geb. 30. 5. 36 4 Wochen	Neuropathisches Erbrechen	T.	6	240	40,0
			A.	8	280	*35,0*!
16[1]	Stüben, H., geb. 18. 7. 36 2 Wochen	Pylorospasmus	T.	10	380	38,0
			A.	17	530	*31,1*!

18 Zuckerperioden mit *T.N.Z.*, Durchschnitts-Gewichtszunahme pro die *22,7* g
16 Zuckerperioden mit *A.N.Z.*, Durchschnitts-Gewichtszunahme pro die *31,5* g

Bei der zweiten Serie (Tabelle 2) wurde erst A.N.Z. verabreicht und später bei gutem Gedeihen statt A.N.Z. T.N.Z. Die Tabelle spricht hier überzeugend für die Überlegenheit des A.N.Z.

Tabelle 2.

Anzahl	Name	Diagnose	Zuckerart	Zahl der Versuchstage	Gesamt. gewichtszunahme in g	Gewichtszunahme pro Tag in g
1	Kölln (Kipp), geb. 20. 3. 36 7 Monate	Möller Barlow, Otitis media, Furunkulose	*A.*	19	840	*44,2*
			T.	17	400	23,5
			A.	10	430	43,0
			A.	8	400	*50,0*
			T.	8	210	26,2
2	Staack, W., geb. 19. 3. 36 7 Monate	Erysipel, Otitis, Bronchitis, Cystitis	*A.*	3	190	*63,3*
			T.	4	160	40,0
3	Gruber I, geb. 29. 6. 36 (Frühgeburt)	(vom 16.—56. Ltg.) vom 56.—76. Ltg.	*A.*	41	920	*22,4*
			T.	21	450	21,4
4	Storjohann II, geb. 29. 10. 36 (Frühgeburt)	(vom 29.—39. Ltg.) vom 39.—49. Ltg.	*A.*	10	350	*35,0*
			T.	10	100	10,0
		vom 49.—65. Ltg.	*A.*	16	460	*28,7*
		vom 65.—71. Ltg.	T.	7	100	14,2
5	Storjohann I, geb. 29. 10. 36 (Frühgeburt)	(vom 29.—39. Ltg.) vom 39.—49. Ltg.	*A.*	10	320	*32,0*
			T.	10	70	7,0
		vom 49.—65. Ltg.	*A.*	16	480	*29,9*
		vom 65.—71. Ltg.	T.	7	10	1,4
6	Läufer, R., geb. 26. 9. 36 8 Wochen	Abstillungsdyspepsie Pharyngitis, Rachitis	*A.*	13	530	*40,7*
			T.	9	290	32,3
7	Perthold I, geb. 8. 11. 36 (Frühgeburt)	(vom 26.—39. Ltg.) vom 39.—50. Ltg.	*A.*	13	450	*34,8*
			T.	11	220	20,0
		vom 50.—58. Ltg.	*A.*	8	200	*25,0*

[1] *Kind 16:* In die Alete-Zuckerperiode fallen 3 aufeinanderfolgende Fiebertage. Eine Ursache wurde nicht gefunden, außer etwas verminderter Trinklust keine Störung des Allgemeinbefindens.

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Anzahl	Name	Diagnose	Zuckerart	Zahl der Versuchstage	Gesamtgewichtszunahme in g	Gewichtszunahme pro Tag in g
8	Binge, H., geb. 20. 8. 36 $2^1/_2$ Monate	Bronchitis, Rhin., Par. E. St.	*A.*	6	360	*65,0*
			T.	16	320	20,0
9	Perthold I, geb. 8. 11. 36 $2^1/_2$ Monate	Bronchopneumonie, Bronchitis, Furunkulose, Weichschädel	*A.*	9	330	*36,6*
			T.	19	600	31,5
			A.	3	110	*36,6*
10	Frankreiter, B., geb. 6. 3. 36 4 Wochen	Abstillungsdyspepsie	*A.*	15	510	*34,0*
			T.	3	80	26,6
11	Seiler, L., geb. 15. 12. 36 3 Wochen	Ges. Begleitkind	*A.*	15	640	*42,6*
			T.	13	390	30,0
			A.	5	120	*24,0*!
12	Bork, G., geb. 11. 11. 36 5 Monate	Spastische Bronchitis	*A.*	6	350	*58,3*
			T.	14	200	14,2
			A.	4	160	*40,0*
13[1]	Becker, V., geb. 8. 4. 36 6 Monate	Grippaler Infekt, Bronchitis	*A.*	10	420	*42,0*
			T.	12	190	15,8
14[2]	Salomon, H. J., geb 5. 6. 36 4 Monate	Rachitis, Rhinopharingitis, Bronchitis	*A*	13	540	*41,5*
			T.	6	210	35,0
15[3]	Nordmann, geb. 7. 1. 37 6 Wochen	z. B. Hydrocephalus intern.	*A.*	16	460	*28,7*
			T.	9	150	16,6

23 Zuckerperioden mit *A.N.Z.* Durchschnitts-Gewichtszunahme pro die *38,8* g
18 Zuckerperioden mit *T.N.Z.* Durchschnitts-Gewichtszunahme pro die *21,4* g

In der Serie I war die Durchschnitts-Gewichtszunahme bei 18 Zuckerperioden mit T.N.Z. 22,7 g pro die, bei 16 Zuckerperioden mit A.N.Z. 31,5 g pro die. In der Serie II bei 23 Zuckerperioden mit A.N.Z. 38,8 g pro die, bei 18 Zuckerperioden mit T.N.Z. 21,4 g.

In der Serie II, wo die Gewichtsanstiege ausnahmslos für A.N.Z. sprechen, handelt es sich um Kinder, die bei Verabreichung von A.N.Z. aus ihrer Ernährungsstörung verschiedenartigster Genese oder aus anderen Krankheitszuständen herausgeführt wurden. Also gerade bei der Behandlung des kranken Kindes hat sich der A.N.Z. besser bewährt. Unserem Gesamteindruck nach wird ein α-maltatisch gespaltenes Disaccharid von durchfälligen Kindern wesentlich früher gut vertragen als die übrigen Nährzucker.

Weiter fiel uns auf, daß die Kinder vor der Entlassung aus der Klinik beim Umsetzen von Buttermilch auf Halbmilch mit 5% A.N.Z. regel-

[1] *Kind 13:* Während der *Töpfer*s-Nährzuckerperiode trat einmal Fieber von 38° auf ohne erkennbare Ursache und ohne Störung des Allgemeinbefindens.
[2] *Kind 14* erhielt 2 Breie und Halbmilch.
[3] *Kind 15* erhielt ausschließlich Halbmilch.

mäßig gute Gewichtsanstiege zeigten. Bei einem Vergleich mit den Gewichtsanstiegen von 1934/35 beim Umsetzen von Buttermilch auf Halbmilch mit 5% T.N.Z. zeigte sich tatsächlich ein höherer Gewichtsanstieg bei A.N.Z. als bei T.N.Z., und zwar wurden nur Kinder miteinander verglichen, die von Buttermilch entweder nur auf Halbmilch umgesetzt wurden, oder auch Kinder, die außer der Halbmilch die dem Alter entsprechenden Breimahlzeiten erhielten. Die beiden Gruppen sind relativ klein, da viele Kinder andere Nahrungsgemische als Buttermilch erhielten oder auf andere Ernährung als Halbmilch umgesetzt wurden. Dies wirkt sich am deutlichsten bei den Frühgeburten aus, die doch recht häufig mit Zwiemilchernährung entlassen werden.

Bei älteren Säuglingen, die nach ihrer Gesundung zur Entlassung kamen, betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme im Jahre 1935 beim Umsetzen auf Halbmilch mit T.N.Z. bei 22 Kindern 16 g pro die, beim Umsetzen auf A.N.Z. im Jahre 1936/37 bei einer Gruppe von 50 Kindern und bei der gleichen Altersverteilung 26,5 g pro Tag.

II.

Die Frage, aus welchem Grunde mit der arteigenen Ernährung so viel bessere Erfolge erzielt werden als mit der artfremden, ist so alt wie die wissenschaftliche Kinderheilkunde überhaupt. Wir müssen kurz auf die verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten und -versuche eingehen, weil wir Versuche darüber angestellt haben, in welcher Richtung nach Erklärungen für die Überlegenheit des Alete-Zuckers gesucht werden muß.

Rein gedanklich und prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, erstens, daß *primär* die Präzision der Funktionen einzelner Gewebe und ihr Zusammenspiel im Gesamtorganismus durch verschiedene, an sich zur Deckung der energetischen und stofflichen Bedürfnisse des wachsenden Organismus ausreichende Ernährungsregime verschieden beeinflußt und durch eine der Art- und Individualkonstitution besonders gut angepaßte Ernährung so gesteigert werden kann, daß „richtig Ernährte" und normal Konstitutionierte sich allen in ihrer „natürlichen Umwelt" vorkommenden und ihren Darm oder andere Körperoberflächen treffenden Reizen und Reizkombinationen belebter oder unbelebter Natur optimal anzupassen vermögen. Die zweite Möglichkeit ist die, daß eine solche Höchstfunktion einzelner und der Gesamtheit der Gewebe nur erreicht werden kann, wenn die stoffliche und physikalische Beschaffenheit der Ingesta, ihre Beeinflussung durch Darmbakterien und die Reaktionen zwischen Ingesta $\rightleftharpoons$ Darmbakterien $\rightleftharpoons$ Darmwand und Gesamtdarm innerhalb gewisser art- und individualeigentümlicher Grenzen verlaufen.

Im ersten Fall ist der „richtig Ernährte" wegen seiner primär richtig zusammengesetzten und optimal funktionierenden Gewebe auch bei gröberen, kurzdauernden Diätfehlern und bei Infekten mit fakultativ pathogenen Keimen vor enteralen und parenteralen Ernährungsstörungen

sicher, im zweiten Fall bleibt er von Durchfallserkrankungen verschont und sein Organismus ist resistent gegen Infekte und andere Umweltschäden, weil und so lange die durch eine „richtige Ernährung" im Darmlumen hervorgerufenen Reaktionen zwischen Ingesta ⇌ Darmbakterien ⇌ Darmwand und Gesamtdarm dem Darm gestatten, ungestört die für die Höchstfunktion des Gesamtorganismus notwendigen Stoffe aufzusaugen und abzugeben.

In beiden Fällen kann dann die biologische Unterwertigkeit der artfremden Nahrung an sich oder die verschiedene Wertigkeit artfremder Nahrungsgemische darauf zurückzuführen sein, daß in der unterwertigeren Nahrung bestimmte Stoffe ganz fehlen oder in unzureichender Menge vorhanden sind, oder daß sie einen schädigenden Stoff enthält. Eine dritte Möglichkeit ist die, daß verschiedene Mengenkorrelationen zwischen den verschiedenen Nahrungsbestandteilen in an sich qualitativ und quantitativ kompletten und von schädigenden Stoffen freien Nahrungsgemischen dadurch eine verschiedene biologische Wertigkeit der Nährgemische hervorrufen, daß sie die Vorgänge beim Stoff- und Energiewechsel vereinfachen oder komplizieren.

Die Befunde *Bunges* über die große Ähnlichkeit zwischen der Mineralzusammensetzung der Muttermilch und des Säuglingskörpers bei rasch wachsenden Tieren und die *Biedert*schen Anschauungen von der Schwerverdaulichkeit und Schädlichkeit des Kuhmilch-Eiweißes zeigten schon zu Beginn der Kinderheilkunde die beiden prinzipiell möglichen Erklärungsversuche. Für und gegen jeden der beiden wurde nun in der Folge das stattliche, von der Bakteriologie, der analytischen, physiologischen und physikalischen Chemie und der Vitamin- und Fermentlehre beigebrachte Tatsachenmaterial verwandt. Zur Zeit scheint wieder einmal die oben beschriebene zweite Erklärungsmöglichkeit, die von der Priorität der Vorgänge im Darmlumen, und zwar ihrer bakteriellen Seite, im Vordergrund zu stehen. Wir haben daher Untersuchungen darüber angestellt, ob die Überlegenheit des Alete-Zuckers etwa darauf zurückzuführen ist, daß er die Darmflora überhaupt und vor allem in der Weise beeinflußt, die mancherorts als die „allein physiologische Form" betrachtet wird.

In einer gewissen Analogie zu *Metschnikoff*, der eine bestimmte Dickdarmflora, die Besiedlung dieses Organs mit dem B. bulgaricus, für eine zuverlässige Versicherung gegen das vorzeitige Altern hielt, wird jetzt eine Bifidusflora im Säuglingsdickdarm als Indicator für die Höchstform eines Säuglingsorganismus betrachtet. Die Tatsache, daß diese Flora bei arteigen ernährten menschlichen Säuglingen die häufigste ist, und die an sich anziehende Spekulation, daß die Natur mit Hilfe der Muttermilch die Bifidusflora deshalb hervorruft, um dem Säuglingsorganismus nur durch diese Keime herstellbare und in der Muttermilch deshalb nicht enthaltene fördernde oder hemmende Stoffe zuzuführen, sind die Hauptgrundlagen dieser Anschauung.

Man könnte freilich gegen die Rolle der Bifidusflora als Indicator für die Höchstform des betreffenden Säuglingsorganismus anführen, daß in den ersten drei Lebensmonaten relativ geringe Zugaben artfremder Milch zu an sich ausreichenden Brustmilchmengen die Bifidusflora ohne Beeinträchtigung des Gedeihens fast oder völlig zum Verschwinden bringen, und daß diese in dem Moment, und zwar im Interesse eines optimalen Gedeihens, verschwindet, wo Milch — auch Muttermilch — kein ausreichendes Ernährungsregime mehr darstellt und zugefüttert werden muß (4. Lebensmonat). Es wäre fernerhin hervorzuheben, daß *Sittler, Kleinschmidt, Czerny, Keller, Schönfeldt* u. a. bei relativ einfachen artfremden Milchgemischen durch Steigerung der Zuckermengen eine Bifidusflora entstehen sahen, ohne daß sich nun die Qualität der betreffenden Kinder verändert hätte. Und endlich wäre darauf hinzuweisen, daß man noch nicht gewagt hat, mit einfachen oder komplizierten *(Bessau)* Nahrungsgemischen, die lediglich ausgesprochen bifidusfördernd wirken, gesunde Kinder für längere Zeit zu ernähren. Solche Versuche würden wohl allzusehr an das Auflegen von Lippenrot und Schminke erinnern, von denen die Qualität der darunterliegenden Haut und Schleimhaut manchmal betont, oft aber auch verhüllt wird. Daß die bifidusfördernde Frauenmilch nicht unter allen Umständen die beste Heilnahrung darstellt, daß die Reparation bei den meisten Ernährungsstörungen nicht mit dem Erscheinen einer Bifidusflora eingeleitet wird und daß unsere Heilnahrungen nicht deswegen wirksam sind, weil sie antibakterielle Eigenschaften entfalten und anderen Keimen als dem Bifidus das Leben unmöglich machen, ist ebenfalls bekannt.

Wenn wir nun auch aus den eben angeführten Gründen der Qualität der Bakterienflora keine so dominante Rolle als Indicator für ein bestmögliches Angepaßtsein und die bestmögliche Anpassungsfähigkeit eines Säuglingsorganismus zuschreiben, wie das mancherorts geschieht und bei aller Anerkennung der Rolle von Darmbakterien bei akuten Ernährungsstörungen auf Grund der Untersuchungen von *Bunge, Degkwitz, Bamberger* u. a. über die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Körperzusammensetzung der Meinung sind, daß die verschiedenen Nährgemische primär auf die Zusammensetzung und Funktion der einzelnen Gewebe wirken, haben wir doch Untersuchungen darüber angestellt, ob bei der Verfütterung von Alete-Zucker sicher greifbare Änderungen der Dickdarmflora auftreten.

Unsere Versuchsanordnungen waren ähnlich wie bei den schon erwähnten klinischen Untersuchungen. Bei Säuglingen, die sich in einem relativ guten Allgemeinzustand befanden und ausnahmslos gute Stühle hatten, wurde bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen und gleicher Ernährung lediglich der Zucker ausgetauscht. Um die Ergebnisse der Stuhluntersuchungen nicht durch Beimischung anderer Keime zu verwischen, wurde versucht, die Gewinnung der Stühle möglichst steril

zu gestalten. Nach Desinfektion der Glutaeal- und Analgegend mit Borwasser wurde eine sterile Windel umgelegt. Die bakteriologischen Stuhluntersuchungen wurden nur an ganz frischen Stühlen vorgenommen.

Wenn überhaupt eine Beeinflussung der Stuhlflora bei dieser geringen Zuckermenge — es wurden regelmäßig 5% Nährzucker in der Nahrung verabreicht — möglich war, dann konnte nur die Einwirkung des Zuckers über längere Zeit hin eine Änderung bringen. Aus diesem Grunde setzten wir außer in 3 Fällen von 10, 11 und 12 Tagen, Zuckerperioden meist über 14 Tage an. Nach Ablauf der ersten Zuckerperiode wurde die Stuhlflora bestimmt, dann der Zucker ausgetauscht und nach etwa weiteren 14 Tagen eine abermalige Bestimmung der Bakterienflora vorgenommen. Zunächst wurde das Ausgangsmaterial bakterioskopisch untersucht und festgestellt, ob eine Gram-positive oder -negative Stuhlflora überwiege. Außerdem wurde für die in Frage kommenden Bakterien das jeweils geeignete Züchtungsverfahren angewandt. Außer den gewöhnlichen Keimen wie B. bifidus, acidophilus, lactis aerogenes, B. coli und Enterokokken haben wir versucht, alle Aerobier und Anaerobier zu bestimmen, eine Untersuchung, die sich meist über Wochen hinzog. An 10 Kindern konnten wir diese Untersuchungen ohne größere Störungen vornehmen. An 3 weiteren Kindern wurde die Flora lediglich auf B. bifidus, acidophilus, lactis aerogenes, B. coli und Enterokokken untersucht, ohne die anaerobe Sporenflora zu berücksichtigen.

Die Züchtung der Bifidusbacillen erfolgte in den von *Adam* angegebenen Hämatin-Nährböden. Als Kontrolle dazu wurde das von *Rühle* beschriebene Verfahren der Reinzüchtung von B. bifidus und acidophilus auf *Löffler*-Serumplatten unter anaeroben Bedingungen verwendet. Gerade hier bewies die von *Graetz* modifizierte *Fortner*-Platte ihre außerordentlichen Vorteile; an Stelle der *Zeißler*schen Traubenzucker-Blut-Agarplatte trat eine *Löffler*-Serumplatte, während als Deckplatte eine Glycerin-Agarplatte verwendet wurde, die mit Prodigiosusbacillen beschickt war.

Während der B. bifidus in den Hämatin-Bouillonröhrchen meist eine Wuchsform ohne Verzweigung wie in Bruststühlen zeigte, fanden sich auf der *Löffler*-Serumplatte einfache, verzweigte, köpfchentragende und gefleckte Formen. Positiv wurden Befunde nur gewertet, wenn der B. bifidus in beiden Züchtungsverfahren eindeutig vorhanden war. Der B. acidophilus wurde ebenfalls auf der *Löffler*-Serumplatte anaerob zum Anwachsen gebracht und dann aerob weiter gezüchtet, während gleichzeitig die Züchtung in essigsäureangereicherter Traubenzuckerbouillon parallel ging. Die Züchtungsmethoden der übrigen Keime der aeroben Sporenflora sind so bekannt, daß wir hier nicht weiter auf sie einzugehen brauchen.

Bei unseren anaeroben darmbakteriologischen Studien hielten wir uns an die von *Kleinschmidt* mit bestem Erfolg angewandte Technik unter strengster Beachtung der von *Zeißler* entwickelten Vorschriften bei der Züchtung von anaeroben Bakterien. Laut den Angaben von *Kleinschmidt* wurden einige Partikelchen des zu untersuchenden frischen Stuhles in physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig aufgeschwemmt. Dann kamen gleiche Mengen in je 4 Röhrchen mit Leberbouillon. Das erste der Röhrchen blieb als Reserve unerhitzt, das zweite wurde 20 Min. im Wasserbad auf 80° erhitzt; das dritte 10 Min. und das vierte 30 Min. im *Koch*schen Dampftopf auf 100° gehalten. Nach genügendem Anwachsen der Keime in

den erhitzten Röhrchen im *Zeißler*schen Anaerobenapparat wurden nach Kontrolle im Dunkelfeld und im hängenden Tropfen Aussaaten auf mehrere Traubenzucker-Blut-Agarplatten vorgenommen und die Wuchsform bestimmt. Die einzelnen Keime wurden aerob und anaerob weitergezüchtet, auch wenn die Wuchsform nicht eindeutig war. Teilweise war mehrmaliges Erhitzen und Aussäen nötig. Für die Identifizierung der von uns gezüchteten Keime wurden das morphologische Bild, die Hitzeresistenz, die Wuchsform auf der Platte und das Verhalten in verschiedenen Nährböden herangezogen. Dabei hat sich wiederum der von *Graetz* entwickelte kleine Anaerobenapparat, die modifizierte *Fortner*-Platte, bestens bewährt. Für die Erzielung eines sauerstofffreien Mediums steht sie den gebräuchlichen komplizierten Apparaten in keiner Weise nach und genügt den strengsten Anforderungen, die bei der Züchtung besonders empfindlicher Anaerobier an das Kulturmedium gestellt werden müssen.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich nur auf die bis jetzt bekannten Anaerobier des Säuglingsstuhles, welche durch *Zeißler* und *Käckel*, vor allem aber durch die Untersuchungen von *Kleinschmidt* bekannt wurden; es handelt sich um den *Fränkel*schen Gasbacillus, den B. amylobakter (terzius), den B. putrificus verrucosus und den B. putrificus tenuis. Bei der Auswertung unserer Befunde fand sich ein deutlicher Unterschied gegenüber den Befunden von *Kleinschmidt*. Sie kamen eher den Untersuchungsergebnissen von *Zeißler* und *Käckel* nahe.

Während *Kleinschmidt* allerdings vorwiegend ausgesprochene Kalk-Seifenstühle untersuchte, arbeiteten *Zeißler* und *Käckel* mit Stühlen von größtenteils darmkranken Kindern, die Buttermehlnahrung oder Buttermilch mit 5% Nährzucker und 2% Butter als Einbrenne oder Eiweißmilch mit 6% Nährzucker erhielten. Bei unseren Untersuchungen handelte es sich um darmgesunde Kinder, die teilweise auch erst nach Überstehen einer Durchfallserkrankung solche geworden waren und die durchweg normal geformte Stühle zeigten. Als Ernährung erhielten sie meistens etwas Frauenmilch und Buttermilch mit 2% Maizena und 5% Nährzucker, zwei Kinder dazu einen Grießbrei. In 8 Stuhluntersuchungen fand *Kleinschmidt* regelmäßig, d. h. 8mal, den B. putrificus verrucosus und den B. putrificus tenuis und 5mal den *Fränkel*schen Gasbacillus und den B. amylobakter. *Zeißler* und *Käckel* erhielten bei 16 Kindern, häufig allerdings erst nach mehreren Stuhluntersuchungen beim einzelnen Kind, regelmäßig den *Fränkel*schen Gasbacillus, 3mal den Putrificus Bienstock und je 1mal den B. amylobakter, den Putrificus tenuis, den B. bifidus und den acidophilus.

Unsere eigenen Befunde zeigten bei 27 Stuhluntersuchungen von 13 Kindern 14mal B. bifidus und 7mal B. acidophilus; unter 20 Stuhluntersuchungen von 10 Kindern 9mal *Fränkel*schen Gasbacillus, 13mal B. amylobakter, 1mal Putrificus verrucosus und keinmal Putrificus tenuis.

Zeißler und *Käckel* und auch *Kleinschmidt* sahen verschiedentlichen Wechsel der Befunde bei Untersuchungen an verschiedenen Tagen. Diesem Variieren im Vorhandensein der einzelnen Keime sind natürlich auch unsere Befunde unterworfen. Wahrscheinlich hätte sich das Bild noch geändert, wenn man Untersuchungen an je drei aufeinanderfolgenden Tagen hätte machen können.

Irgendeinen Einfluß des einen oder des anderen Zuckers im Sinne einer Veränderung der Bakterienflora haben wir nicht gesehen. Je 7mal fand

sich bei Perioden mit T.N.Z. und je 7mal bei Perioden mit A.N.Z. der B. bifidus. Da die Ergebnisse keineswegs der aufgewendeten Arbeit entsprachen, wurde von weiteren Untersuchungen Abstand genommen.

Aus diesen Untersuchungen geht unseres Erachtens hervor, daß zum besseren Gedeihen der mit A.N.Z. ernährten Säuglinge keineswegs eine Änderung der Darmflora im Sinne einer Bifidusvermehrung notwendig ist und daß seine eutrophische Wirkung entweder in der Darmwand selbst oder in ihr übergeordneten Stellen zustande kommt.

Tabelle 3. Ergebnisse der bakteriologischen Stuhluntersuchungen.

Name	Ernährung	Art des Zuckers	Nativ-Präparat nach GRAM		Aerob	Anaerob
			pos.	neg.		
1 Fischer, J. 4 Wochen	100 Fr.-Milch + (2% Plasmon) + 600 Buttermilch + 5% Nährzucker + 1 Banane	T.N.Z. 5% 30. 6. 36	+	+	B. coli ++ B. lactis aerog. ++	Enterokokken ++ B. coli + B. amylobakt. +
		A.N.Z. 5% 4. 8. 36	++	+	B. coli + Enterokokken ++ B. lactis aerog. +++ Staph. alb. anh. + Staph. aur. anh. +	B. coli + Enterokokken + B. amylobakt. + *B. bifidus* + *Fränkel*-Gasbac. (+ Streptokokken +
2 Tenz, H. 4 Wochen	150 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 550	T.N.Z. 5% 1. 7. 36	+	+	B. coli ++ B. lactis aerog. ++	Enterokokken + B. coli +
	Buttermilch + 5% Nährzucker	A.N.Z. 5% 14. 7. 36	+	+	B. coli ++ Enterokokken + B. proteus ++ Staph. alb. anh. + B. mesenteric. +	Enterokokken + B. coli + B. proteus + B. amylobakt. + Streptokokken +
3 Arps, G. 2 Monate	150 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 750 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 1. 7. 36	+	+	B. coli + B. proteus + B. lactis aerog. + Enterokokken +	Enterokokken + B. amylobakt. + *B. bifidus* (+
	+ 1 Banane	A.N.Z. 5% 17. 7. 36	+	(+)	B. coli +++ Enterokokken ++ Pneumokokken + B. lactis aerog. +	B. coli + Enterokokken + B. amylobakt. + Streptokokken (+
4 Gruber I (Frühgeburt)	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 200 Buttermilch	T.N.Z. 5% 3. 8. 36	+	(+)	B. coli + Enterokokken ++ Hefebacillen + B. acidophiles (+)	Enterokokken + B. coli + *B. bifidus* (+
	+ 5% Nährzucker	A.N.Z. 5% 7. 8. 36	+	++	B. coli + B. proteus ++ Staph. alb. anh. (+) Enterokokken +++	B. coli + Enterokokken + Staph. alb. anh. + B. bifidus (+

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Name	Ernährung	Art des Zuckers	Nativ-Präparat nach GRAM pos.	Nativ-Präparat nach GRAM neg.	Aerob	Anaerob
4 uber I Früh- eburt)	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 400 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 11. 9. 36	++	(+)	B. coli haem. ++ Enterokokken ++ B. proteus + Streptoc. anh. (+) Hefebakt. +	B. coli ++ Enterokokken + B. proteus ++ B. amylobakt. +
5 nzel, K. Monate	100 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 800 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 11. 8. 36	++	++	Enterokokken ++ B. coli +++ Hefebakt. + B. lactis aerog. + B. mesenteric. + Heubacillus ++ Staph. alb. anh. + Pneumokokken +	B. coli + Sarcine ++ Staph. alb. haem. + *Fränkel*-Gasbac. +
		A.N.Z. 5% 28. 8. 36	++	(+)	B. coli + Enterokokken ++ B. acidophilus (+) Hefebakt. + B. mesenteric. ++	B. coli ++ Enterokokken ++ B. amylobakt. + *B. bifidus* (+) *Fränkel*-Gasbac. +
6 rhardt, Claus Vochen	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 650 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 11. 8. 36	(+)	++	B. coli ++ Enterokokken + B. proteus + Pneumokokken + Heubacillus + Staph. alb. anh. +	B. coli + Enterokokken ++ B. amylobakt. +
	+ 1 Banane	A.N.Z. 5% 21. 8. 36	++	(+)	B. coli ++ Enterokokken + Staph. alb. anh. (+) B. lactis aerog. + B. acidophilus +	B. coli + Staph. alb. anh. (+) *B. bifidus* + B. acidophilus (+) *Fränkel*-Gasbac. + B. putrif. verr. + B. amylobakt. +
7 ber II Früh- eburt)	250 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 250 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 21. 8. 36	+	+	B. coli ++ Enterokokken ++ Sarcine ++ Pneumokokken +	Enterokokken + *Fränkel*-Gasbac. (+) B. coli + B. amylobakt. +
		A.N.Z. 5% 11. 9. 36	+	+	B. coli ++ Enterokokken + Diphtheroide Stäbchen +	Enterokokken ++ B. coli + Streptokokken + *Fränkel*-Gasbac. +
8 ansen, Ursula Vochen	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 750 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 21. 9. 36	++	+	B. coli ++ Enterokokken (+) B. acidophilus (+)	B. coli + Enterokokken ++ *B. bifidus* ++
	+ 1 Banane	A.N.Z. 5% 17. 10. 36	++	+	Enterokokken ++ B. coli + Apath. Sporenbildner +	Enterokokken ++ B. coli haem. + B. coli anhaem. + B. amylobakt. + *Fränkel*-Gasbac. +

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Name	Ernährung	Art des Zuckers	Nativ-Präparat nach GRAM pos.	Nativ-Präparat nach GRAM neg.	Aerob		Anaerob	
9 Potzahr (Frühgeburt)	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 400 Buttermilch + 5% Nährzucker	T.N.Z. 5% 21. 9. 36	+	(+)	B. coli Enterokokken B. acidophilus	++ (+) +	B. coli Enterokokken *B. bifidus*	(+) + +
		A.N.Z. 5% 5. 10. 36	++	(+)	B. coli haem. B. coli anhaem. Enterokokken	(+) + +	B. amylobakt. B. coli haem. Enterokokken *B. bifidus* *Fränkel*-Gasbac.	(+) + + (+) (+)
10 Zimmermann 4 Wochen	150 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 550 Buttermilch + 5% Nährzucker + 180 Grießbrei	T.N.Z. 5% 5. 10. 36	++	(+)	B. coli Enterokokken B. lactis aerog. Pneumokokken Apath. Sporenbildner	++ ++ + + +	B. coli haem. Enterokokken *B. bifidus* *Fränkel*-Gasbacillen	+ + (+) (+)
		A.N.Z. 5% 17. 10. 36	+	(+)	Enterokokken B. coli B. proteus Apath. Sporenbildner	++ + (+) +	Enterokokken B. coli B. amylobakt.	++ (+) +
Ohne weitere Isolierung der Anaerobier.								
11 Seiler 4 Wochen	200 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 600 Buttermilch + 5% Nährzucker	A.N.Z. 5% 9. 2. 37	+	++	B. coli B. lactis aerog. Enterokokken	+ + ++	B. coli Enterokokken	+ +
		T.N.Z. 5% 27. 2. 37	(+)	++	B. lactis aerog. B. coli Enterokokken B. mesenteric.	+ ++ ++ +	Enterokokken *B. bifidus* B. coli Apath. Sporenbildner	++ + + +
12 Perthold 2 Monate	100 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 700 Buttermilch + 5% Nährzucker + 1 Banane	A.N.Z. 5% 13. 2. 37	(+)	++	B. coli Hefebakt. B. lactis aerog. Enterokokken B. acidophilus Pneumokokken	+ + ++ + (+) (+)	B. coli Enterokokken Anaerobe Sporenbildner	+ + +
		T.N.Z. 5% 5. 3. 37	+	++	B. coli Enterokokken B. proteus Staph. alb. anh. B. acidophilus	++ + + (+) +	Enterokokken Staphylokokken B. coli *B. bifidus* B. acidophiles	++ + + (+) +
13 Bork, Ml.	100 Fr.-Milch + 2% Plasmon + 500 Buttermilch + 5% Nährzucker	A.N.Z. 5% 16. 2. 37	++	(+)	B. coli B. lactis aerog. Enterokokken	++ (+) +	B. coli Enterokokken *B. bifidus*	+ + +
		T.N.Z. 5% 27. 2. 37	+	+	B. coli Enterokokken B. lactis aerog. B. proteus	++ ++ + +	Enterokokken B. coli *B. bifidus* Apath. Sporenbildner	++ + + +

(+) schwach positiv, + positiv, ++ stark positiv, +++ sehr stark positiv.

Zusammenfassung.

Auf dem Wege der klinischen Beobachtung und durch Zucker-Austauschversuche wurde der ernährungsphysiologische Wert des Alete-Nährzuckers untersucht, der im Gegensatz zu den bisherigen Nährzuckern nicht aus β-, sondern aus α-Spaltprodukten von Amylose und Amylopektinen besteht. Wir gewannen dabei die Überzeugung, daß der A.N.Z. den bisher von uns gebrauchten Zuckern überlegen ist. Er wurde von jungen, gesunden und ernährungskranken Kindern besser vertragen, die Zunahme erfolgte rascher, der Turgor und die Resistenz gegen Infektionen waren ausgezeichnet und die Umsetzung von Heilnahrung auf eine Dauernahrung gelang leichter als bei der Verwendung anderer Nährzucker.

Durch bakterielle Studien wurde weiterhin zu klären versucht, ob der A.N.Z. die aerobe und anaerobe Bakterienflora des Dickdarmes umwandelt, um Anhaltspunkte über seinen Wirkungsmechanismus zu gewinnen. Ein Einfluß physiologischer A.N.Z.-Mengen auf die Bakterienflora konnte dabei nicht festgestellt werden, seine Wirkung muß daher an übergeordneten Stellen, d. h. primär bei dem Aufbau von Geweben einsetzen. Im Zusammenhang mit dieser Frage wurden die Anschauungen über die Beziehungen zwischen biologisch verschiedenwertigen Nahrungsgemischen und der kindlichen Darmflora diskutiert.

Schrifttum.

Adam, A.: Jb. Kinderheilk. **101** (1923); **110** (1925); **116** (1927); **117**, 15, 108 (1927). — Z. Kinderheilk. **29**, H. 1/2, 65; H. 5/6, 306 (1921); **31**, H. 5/6, 331 (1922). — Mschr. Kinderheilk. **26**, 439 (1923); **34** (1926). — Dtsch. med. Wschr. **1925 I**, 739. — *Adam, A.* u. *C. Froboese*: Mschr. Kinderheilk. **29**, 562 (1925). — *Batistini, G.:* Clin. pediatr. **12**, 311 (1930). — *Bessau, G.:* 2. Referat Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Jena, 12.—14. Mai 1921. — Mschr. Kinderheilk. **63**, 4 (1935). — Med. Welt 7. März **1936**, Nr 10. — 45. Tgg dtsch. Ges. Kinderheilk. Würzburg, 22.—25. Juli 1936. — *Bessau, G.* u. *Rosenbaum:* Mschr. Kinderheilk. **38** (1928). — *Bessau, G., S. Rosenbaum* u. *B. Leichtentritt:* Jb. Kinderheilk. **95**, 123 (1921). — *Blühdorn, K.:* Mschr. Kinderheilk. **18**, 488 (1920). — *Bogendörfer, L.:* Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, 1085. — *Catel, W.:* Jb. Kinderheilk. **116** (1927). — *Demuth, F.:* Mschr. Kinderheilk. **24** (1923). — *Falk:* Dtsch. Ges. Kinderheilk., 22.—25. Juli 1936. — *Flood, Randolph G.:* Arch. of Pediatr. **42**, 50 (1925). — *Freudenberg, E.:* Physiologie u. Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Berlin: Julius Springer 1929. — *Freudenberg, E.* u. *L. Schornstein:* Z. Kinderheilk. **57**, 675 (1936). — *Gerstley, R. Jesse, K. M. Howell* and *Beth Reynolds Nagel*: Amer. J. Dis. Childr. **43**, 555 (1932). — *Grävinghoff, W.:* Mschr. Kinderheilk. **24**, 784 (1923). — *György, P.:* Handbuch der Kinderheilkunde von *M. v. Pfaundler* u. *A. Schloßmann*, 3. Aufl., S. 390. Berlin: F. C. W. Vogel 1931. — *Jörgensen, G.:* Jb. Kinderheilk. **111** (1925). — *John, L., M. D. Law* u. *M. D. H. Gay:* Ann. Arbor. Mich. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 375 (1935). — *Kleinschmidt, H.:* Mschr. Kinderheilk. **29** (1925). — Jb. Kinderheilk. **110**, 127 (1925). — Klin. Wschr. **1928 II**, 1823. — Mschr. Kinderheilk. **62** (1934). — *Klinkenberg, G. A. van:*

Das Specifitätsproblem der Amylosen. Erg. Enzymforsch. **3** (1934). — *Lauter, L.:* Zbl. Bakter. **86**, 579 (1921). — *Malyoth, G.:* Klin. Wschr. **1930 II**, **1933**; **1934 I**, 51. — Mschr. Kinderheilk. **62**, 24 (1934). — Z. Kinderheilk. **56**, 590 (1934). — *Malyoth, G.* u. *E. Sommerfeld:* Biochem. Z. **281**, H. 1/3, 49 (1935). — *Mayer, J. B.:* Zbl. Bakter. I Orig. **1937**. — *Meyer, L. F.* u. *E. Nassau:* Die Säuglingsernährung. München: J. F. Bergmann 1930. — *Miyake, Soichi, Orient.:* J. Dis. Inf. **5**, 1 (1929). — *Nissle, A.:* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl. von *W. Kolle, R. Kraus* u. *P. Uhlenhuth*, Bd. 4, Teil 1, S. 391. — *Paffrath, H.* u. *A. Kaeß:* Z. Kinderheilk. **48**, 67 (1929); **50**, 553 (1931). — *Paffrath, H.* u. *H. Siering-Kaulla:* Z. Kinderheilk. **48**, 76 (1929). — *Porter, Langley:* Arch. of Pediatr. **37**, 432 (1920). — *Rosenthal, L.* and *Hyman, Liebermann:* J. inf. Dis. **48**, 226 (1931). — *Rühle, R.:* Jb. Kinderheilk. **104**, 39 (1924); **106**, 21 (1924). — *Scheer, K.:* Jb. Kinderheilk. **92**, 328 (1920). — Z. Kinderheilk. **29**, H. 5/6, 253 (1921). — Biochem. Z. **130**, 545 (1922). — *Schiff, E.:* Jb. Kinderheilk. **134** (1932). — *Schiff, E.* u. *J. Caspari:* Jb. Kinderheilk. **102**, 53 (1923). — *Schönfeld, H.:* Jb. Kinderheilk. **113**, 19 (1926); **139** (1933). — *Sengenhoff, A.:* Mschr. Kinderheilk. **40**, 263 (1928). — *Seyffarth, S.:* Mschr. Kinderheilk. **52**, 73 (1932). — *Soli, U.:* Pediatria **29**, 97 (1921). — *Tissier, H.* et *S. Dreyfus:* C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 476 (1925); **93**, 308 (1925). — *Uffenheimer, A.:* Handbuch der Kinderheilkunde von *M. Pfaundler* u. *A. Schloßmann*, 3. Aufl., Bd. 3, S. 541. 1931. — *Zeißler, J.:* Technik der Anaerobenzüchtung. Handbuch der mikrobiologischen Technik, Bd. 2. Berlin u. Wien 1923. — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle, Kraus, Uhlenhuth*, 3. Aufl., Bd. 10, S. 35. — *Zeißler, J.* u. *R. Käckel:* Jb. Kinderheilk. **99** (1922). — *Zeißler, J.* u. *L. Raßfeld:* Die anaerobe Sporenflora der europäischen Kriegsschauplätze 1917. Jena: Gustav Fischer 1928.

Universitäts-Kinderklinik Hamburg.

(Aus der Universitätskinderklinik München. — Direktor: Prof. Dr. *M. v. Pfaundler.*)

Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit.

Von

Dr. **Hans-Dietrich Pache,**

Assistent.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Juni 1937.)

Die drei Neugeborenenkrankheiten: Icterus gravis neonatorum, Anaemia erythroblastica congenita und Hydrops universalis foetus haben miteinander den Befund von kernhaltigen roten und unreifen weißen Zellen im Blute und von Blutbildungsherden außerhalb des Knochenmarkes, besonders in Leber und Milz gemeinsam *(Buchan* und *Comrie, Schridde, Rautmann).* Ein weiteres Charakteristikum aller drei Krankheiten ist sodann ihr wiederholtes Vorkommen in einzelnen Familien. Es gibt zwar auch eine große Anzahl sporadischer Fälle, oft aber sind mehrere Geschwister befallen, und daneben sind auffallend viele Aborte, Frühgeburten und Todesfälle bei oder bald nach der Geburt anzutreffen, unter denen vielleicht noch manche Erythroblastose unerkannt geblieben ist *(Salomonsen).*

v. Gierke hat besonders die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, und die Mitteilungen vieler anderer bestätigen es *(Ballantyne, Ecklin, Eichelbaum, Plaut, Kleinschmidt, Diamond* und Mitarbeiter, *de Lange, Gambarra),* daß es nicht nur ausgesprochene Ikterus- und Hydropsfamilien gibt, sondern daß zuweilen neben mehreren ikterischen Kindern auch hydropische Früchte oder eine angeborene erythroblastische Anämie vorkommen, ja, daß von Zwillingen einer ikterisch, der andere hydropisch geboren werden kann *(de Lange).* Es handelt sich also wohl nur um drei verschiedene Manifestationen einer Erkrankung. Das kommt auch darin zum Ausdruck, daß bei ein und demselben Neugeborenen Gelbsucht, schwere Ödeme und erhebliche Anämie gleichzeitig oder nacheinander in Erscheinung treten können. Deswegen sind sie als ätiologische Einheit auch in der Bezeichnung *angeborene familiäre Erythroblastose der Neugeborenen* zusammengefaßt worden [1].

[1] Nach Abschluß der Arbeit kommt uns *Lehndorffs* Beitrag über die Anaemia neonatorum (Erg. inn. Med. **52**, 611 [im Druck]) zur Kenntnis. *Lehndorff* wendet sich dort gegen die Auffassung, die Erythroblastose sei das Prinzip der in Frage stehenden Krankheiten, erkennt aber die „zweifellos nahe Beziehung" zwischen Hydrops congenitus, Icterus gravis fam. und Anaemia neonatorum an. Die ätiologische Zusammengehörigkeit der erythroblastischen und der von ihm so genannten postikterischen Neugeborenenanämie mit dem idiopathischen Hydrops universalis foetus erscheint mir nach wie vor sicher. Anämien ohne Erythroblastose sind in der vorliegenden Zusammenstellung nicht enthalten, von der bei *Bonar* und *Smith* mitgeteilten Familie abgesehen, bei der die familiäre Häufung für Zugehörigkeit zu unserer Gruppe sprach.

Durch die familiäre Häufung dieser Erythroblastose ist für ihre im übrigen noch sehr unklare Ätiologie wenigstens so viel gesichert: Die zugrunde liegende Noxe muß gruppenmäßig auf mehrere oder sogar alle Kinder einer Ehe wirken können, sie muß also entweder in zwar *exogenen,* aber noch *intrauterinen Einflüssen* oder in der *Erbmasse* gesucht werden.

Eine einzige exogene Ursache ist genau bekannt, die zu ikterischen und hydropischen Früchten führt und daneben wiederholt Abgänge und Totgeburten verursacht, es ist die *konnatale Lues.* Sie ruft auch Erythroblastose mit Milz- und Lebertumor hervor. Solche Familien sind aber nur selten veröffentlicht *(Lahm, Bernheim-Karrer, Ferri, Liegner, Ribadeau-Dumas, Chabrun et Ronquès, Saxl).* Interessiert haben gerade diejenigen, bei denen weder serologisch, noch autoptisch Anhaltspunkte für angeborene Syphilis zu erhalten waren. Nur solche gewissermaßen *„idiopathische" Fälle* wollen wir in die Betrachtung aufnehmen.

Die *Knöpfelmacher*sche Theorie, es handele sich dabei um eine im Mutterleib erworbene *Sepsis* oder um die diaplazentare *Übertragung eines Virus* von der Mutter auf das Kind, ist wiederholt mit guten Gründen abgelehnt worden. So bleibt zur Erklärung aus intrauterinen Ursachen nur noch der weite und wenig genaue Begriff der *Schwangerschaftstoxikose.* Diese kann man sich ganz grob und primitiv als eine Vergiftung der Mutter durch das kindliche Eiweiß vorstellen, das infolge der väterlichen Beimischung körperfremd geworden ist. Die Toxämie führt allerdings nur selten bei der Mutter selbst zu Krankheitserscheinungen (Ödeme, Albuminurie, Ikterus), in der Mehrzahl bleibt sie dort latent, und wirkt sich nur auf die Entwicklung des Kindes schädigend aus.

Angesichts dieser schlechten Faßbarkeit eines exogenen Schadens wird die bei einer familiären Krankheit von vornherein schon naheliegende Frage laut, ob nicht vielmehr echt endogene Momente, also Erbfaktoren, eine Rolle spielen. Diese Untersuchung soll das darüber vorliegende Material zusammenfassen. Veranlaßt wurde sie durch drei Beobachtungen an unserer Klinik.

Fall 1. Familie Gru. 782/25. In der Verwandtschaft keine Leber- und Bluterkrankungen. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. 1. Geburt, ein Junge, Mutter 32 J. alt, lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Junge, Mutter 34 J. alt, stirbt mit 14 Tagen an starker Gelbsucht. 3. Geburt, ein Junge, Mutter 36 J. alt, mit 4 Tagen an Gelbsucht gestorben. 4. Geburt, ein Junge. Mutter 38 J. alt, 2 Monate dauernde Gelbsucht, 7 Monate alt mit schwerem Cerebralschaden gestorben. 5. Geburt, eine weibliche Totgeburt, Mutter 40 J. alt. Die Schwangerschaften der Frau sind immer beschwerdefrei verlaufen.

Das 3. Kind ist seziert worden. Es wurde ein universeller Ikterus und ein „brauner Milztumor" von 24 g Gewicht festgestellt. Das 4. Kind war in unserer Klinik zur genaueren Untersuchung. Herr Geheimrat *v. Pfaundler* hat darüber 1925 in der Münchener Kinderärztlichen Gesellschaft berichtet. Die Befunde waren wie folgt:

Geb.Gew. 3000 g. Placentargew. 550 g. Fruchtwassermenge normal. Mikro-Meinicke 0. Keine Mißbildungen. Ikterus: Beginn gleich nach der Geburt, Dauer 2 Monate. Bilirubinurie. Gefärbte Stühle. Milz und Leber vergrößert, keine Ödeme.

Blutbefund: Im Alter von 4 Wochen 93% Hb., 3,70 Mill. Rote. Im Alter von 2 Monaten 5 Normoblasten auf 100 Weiße. Normale B.K.R. Hijmans v. d. Bergh im Blutserum direkt +. Keine Haut- oder Schleimhautblutungen. Cerebrale Erscheinungen: Von der 3. Woche an entwickelt sich eine Hypertonie der Extremitäten, bis diese schließlich in halber Flexion starr gehalten werden. Es tritt Strabismus convergens dazu. Charakteristisches Grimassieren, Aufsperren des Mundes, als ob man das Kind „mit einem besonders großen Brocken füttern wollte". Liquor: Am 9. Tage gelb. Verlauf: Es wurde keine Bluttransfusion oder eine andere besondere Behandlung vorgenommen. Das Kind starb mit 7 Monaten. Sektion: Nicht gemacht.

Abb. 1. Cerebralschaden nach Icterus gravis neonatorum. (*Kernikterus.*) 6. Kind der Familie Hei. im Alter von 7 Monaten. Das Bild zeigt das charakteristische Grimassieren, wie es auch bei den Kindern der Familie Gru. und Oel. beobachtet werden konnte. Zwischen den Lippen ist die große Zunge sichtbar, die Stirn wird gerunzelt, es besteht Strabismus convergens. Die Arme in halber Beugestellung versteift, die Beine überkreuzt.

Fall 2. Familie Hei. 1479/35. In der Verwandtschaft keine Blut- und Leberkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Die Mutter hat ihr erstes Kind von einem anderen Vater als die folgenden. 1. Geburt, ein Mädchen. Mutter 21 J. alt, anderer Vater. Lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Mädchen. Mutter 34 J. alt, neuer Vater. 2 Monate zu früh geboren, stirbt am 3. Tage an Gelbsucht und Krämpfen. 3. Geburt, ein Knabe. Mutter 35 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt wie Nr. 2. 4. Geburt, ein Knabe. Mutter 36 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt wie Nr. 2. 5. Geburt, ein Mädchen. Mutter 37 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt wie Nr. 2. 6. Geburt, ein Knabe. Mutter 39 J. alt. Gelbsucht, schwerer Cerebralschaden. Exitus mit 11 Monaten.

In der Schwangerschaft hatte die Mutter nur über starke Kindsbewegungen zu klagen: „Im Mutterleib sind die Kinder immer so kräftig, und dann sind sie doch so schnell hin." (Das gleiche berichtet *Diamond* und Mitarbeiter bei ihrem Fall 8 (Ict. gr.), während *Ballantyne* beim Hydrops öfter schwache Kindsbewegungen erwähnt fand.) Das 5. Kind wurde gerichtlich obduziert, weil des wiederholten Mißgeschickes wegen auf die Familie der Verdacht der Kindstötung gefallen war. Dabei ist ein Milztumor und die ikterische Verfärbung der Stammganglien des Gehirns gefunden, eine genauere Untersuchung aber nicht vorgenommen worden. Das 6. Kind kam im Alter von 5 Monaten in unsere Klinik. Folgende Befunde waren zu erheben:

Geb.Gew. 3250 g. Über Placenta und Fruchtwassermenge nichts Abnormes bekannt. Mikro-Meinicke 0. Ikterus: Vom 2. Lebenstage an 2 Wochen lang gelb,

dabei am ganzen Körper Ödeme. Keine Stuhlentfärbung. Milz vergrößert. Blutbefund: Keine besonders auffallende Anämie. B.K.R., Hijmans v. d. Bergh im Blutserum, Erythroblastose nicht geprüft. Keine Haut- oder Schleimhautblutungen. Cerebrale Erscheinungen: Vom 3. Lebenstage bis zum Ende Krämpfe, Rigor, Opisthotonus, Strabismus; Extremitätenspasmen, die bei Berührung ruckartig einschießen. Typisches Grimassieren, Stirnrunzeln, Verziehen des Mundes wie zum Weinen und weites Aufsperren, so daß dann die Zunge als dicker Klumpen sichtbar wird (Abb. 1). Stöhnende, unregelmäßige Atmung, eigenartig kraftloser Husten. Liquor: Mit 6 Monaten normale Befunde. Mißbildungen: Keilwirbelbildung, Luxatio coxae. Verlauf: Immer stärker werdende Überkreuzungsspasmen der Beine, die Spreizgips nötig machen; häufige interkurrente Infekte der Atmungsorgane. Exitus im Alter von 11 Monaten auswärts. Sektion: Nicht vorgenommen.

Fall 3. Familie We. 889/35. In der Verwandtschaft keine Blut- und Leberkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Die Eltern haben beide die Blutgruppe A. 1. Geburt, ein Knabe. Mutter 21 J. alt. Lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Mädchen. Mutter 25 J. alt. 2 Monate zu früh geboren, stirbt am 4. Tage an starkem Ikterus. 3. Geburt, ein Knabe. Mutter 26 J. alt. Lebt und ist gesund. Hatte schwächere Gelbsucht vom 2. Tag an 4 Wochen lang. 4. Geburt, ein Knabe. Mutter 28 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt am 4. Tage mit schwerem Ikterus. 5. Geburt, ein Mädchen. Mutter 29 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt am 3. Tage an Ikterus. 6. Geburt, ein Mädchen. Mutter 30 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt wie Nr. 5. 7. Geburt, ein Knabe. Mutter 31 J. alt. Kind ausgetragen, stirbt wie Nr. 5. 8. Geburt, ein Mädchen. Mutter 32 J. alt. Zangengeburt mit Zerstückelung. 9. Geburt, Geschlecht? Mutter 33 J. alt. Ein Abort. Monat? 10. Geburt, ein Knabe. Mutter 35 J. alt. Totgeburt 4 Wochen zu früh. 11. Geburt, ein Mädchen. Mutter 38 J. alt. Bekam ebenfalls schwere Gelbsucht. Seit der 2. Geburt hat die Mutter einen Kropf, der keine Beschwerden macht. Beim 10. Kinde war sie an den Beinen geschwollen, im Urin wurde Eiweiß nachgewiesen. Das Kind kam mit einer drittgradigen Maceration zur Welt und hatte das Geb.Gew. von 2600 g bei einer Länge von 46 cm. Die Placenta wog 1740 g und mußte manuell gelöst werden. Das 11. Kind wurde am Geburtstage in unsere Klinik verbracht, die Befunde sind folgende: Geb.Gew. 3570 g. Placenta 760 g. Fruchtwassermenge normal. Mikro-Meinicke 0. Keine Mißbildungen. Ikterus: Beginn am 1. Tage. Dauer 2 Wochen lang. Bilirubinurie. Stühle gefärbt. Milz- und Lebertumor. Keine Ödeme. Blutbefund: Blutgruppe A (wie beide Eltern). B.K.R. nicht geprüft. 1. Tag: 115% Hb. 4,69 Mill. Rote, 15 300 Weiße, 1,22 F.I. 50% Segmentkernige, 11% Stabkernige, 5% Jugendliche, 1% Myelocyten, 1% Myeloblasten, 2% Eosinophile, 4% Monocyten, 26% Lymphocyten. Auf 100 Weiße 10 Normoblasten. Starke Polychromasie und Anisocytose. Keine Haut- und Schleimhautblutungen. Blutungszeit 4 Minuten. Nachblutung 1 Tag lang. Gerinnungszeit 6 Minuten. 3. Tag: 95% Hb., 3,68 Mill. Rote, F.I. 1,29, 6800 Weiße, darunter keine unreifen Formen. Auf 100 Weiße 1 Normoblast.

Verlauf: Eine Bluttransfusion (60 ccm Citratblut) am 3. Tage hält zwar eine weitere Abnahme von Blutkörperchen und Hb. zunächst auf, kann aber die Entstehung einer Anämie nicht verhüten. Diese erreicht ihren Höhepunkt am 14. Tage mit 2,5 Mill. Roten und 53% Hb. Nach einer 2. Transfusion (diesmal 100 ccm Citratblut) steigt dann bei reichlicher Campolon-, Ferrum reductum- und intramuskulärer Blutverabfolgung sowie Höhensonnenbestrahlung Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl parallel mit dem guten Gedeihen des Kindes, das jetzt mit 2 Jahren ganz gesund ist.

Alle drei Krankengeschichten zeigen neben der familiären Häufung die *merkwürdige Aussparung des 1. Kindes,* die schon vielen Beschreibern aufgefallen ist. Die 2. Familie reiht sich denjenigen an, bei welchen *in*

zwei aufeinanderfolgenden Ehen der Mutter nur in einer kranke Kinder geboren werden. Auch dieser Sachverhalt ist wiederholt hervorgehoben worden. Es liegt die Deutung am nächsten, daß nur beim Zusammentreffen eines mütterlichen und eines väterlichen pathogenen Erbfaktors die demnach also als recessiv vererbt zu denkende Krankheitsanlage zum Vorschein kommt. Mit einfacher Vererbung unvereinbar wäre aber eine regelmäßige Aussparung des 1. Kindes oder auch nur ein eindeutiges Überwiegen später geborener Geschwister unter den Erkrankten. Denn Erbfaktoren werden ja wahllos unter die Nachkommen ausgestreut.

Bei einer möglichst vollständigen Sammlung der veröffentlichten Kasuistik zeigte es sich, daß zunächst einmal nicht von „Immunität" des 1. Kindes die Rede sein kann. Das wäre auch etwas in der Familienpathologie einzig Dastehendes. Es ergibt sich aber immerhin ein unverkennbares Zunehmen der Krankheitsfrequenz mit ansteigender Ordnungsnummer in der Geburtenreihe. In die Statistik habe ich zunächst nur Familien aufgenommen, bei denen wiederholt Kinder an schwerem Neugeborenenikterus oder angeborener erythroblastischer Anämie litten oder mit Hydrops zur Welt kamen. Nur so konnte die Diagnose „familiäre Erythroblastose" gesichert werden, da oft, namentlich bei den älteren Mitteilungen, Blut- und Urinuntersuchungen fehlen.

Die Kinder der Erythroblastosefamilien verteilen sich auf gesund, krank und Abort, Totgeburt oder Frühtod ohne Erythroblastose in den verschiedenen Geburten wie folgt:

Tabelle 1.

rd-ngs-nmer	Zahl der Kinder		Gesund		Krank		Aborte, Totgeburten oder Frühtode ohne Erythroblastose	
Geb.	109		86 = 79% (± 3,88%)		14 = 13% (± 3,21%)		9 = 8% (± 2,59%)	
Geb.	109		46 = 42% (± 4,71%)		50 = 46% (± 4,75%)		13 = 12% (± 3,10%)	
Geb.	108		21 = 19% (± 3,74%)		69 = 64% (± 4,58%)		18 = 17% (± 3,58%)	
Geb.	98		15 = 15% (± 3,57%)		67 = 68% (± 4,66%)		16 = 17% (± 3,76%)	
Geb.	76		6 = 8% (± 3,03%)		54 = 71% (± 5,07%)		16 = 21% (± 4,55%)	
Geb.	58		5		43		10	
Geb.	37		3		31		3	
Geb.	27		3		18		6	
Geb.	17		1		7		9	
Geb.	14	6.—15. Geb. 173	1	13 = 7% (± 1,96)	9	125 = 72% (± 3,44%)	4	35 = 21% (± 3,12%)
Geb.	9		0		6		3	
Geb.	6		0		6		0	
Geb.	2		0		2		0	
Geb.	2		0		2		0	
Geb.	1		0		1		0	

(In Klammern jeweils der einfache mittlere Fehler.)

Eine graphische Darstellung dieser Zahlen gibt Abb. 2.

Allerdings handelt es sich da um verhältnismäßig kleine Zahlen mit entsprechend großer Fehlerquelle. Deswegen wurden in eine zweite

Aufstellung auch alle sporadischen Fälle von Icterus neonatorum gravis, kongenitaler erythroblastischer Anämie und Hydrops foetus universalis aufgenommen, unter denen ja viele nur deswegen keine kranken Geschwister haben, weil die Kinderzahl der Familien, denen sie entstammen, noch zu klein ist. Ausgeschlossen wurden hier nur die Kinder, bei denen offensichtlich kongenitale Lues, Sepsis, grobe Organmißbildungen oder eine erkennbare andere Ursache (hämolytischer Ikterus z. B.) für die Krankheit verantwortlich gemacht werden konnte. Die Diagnose ist hier also nicht absolut sicher, aber doch in hohem Grade wahrscheinlich. Zu den bisher veröffentlichten Krankengeschichten können wir fünf weitere beitragen.

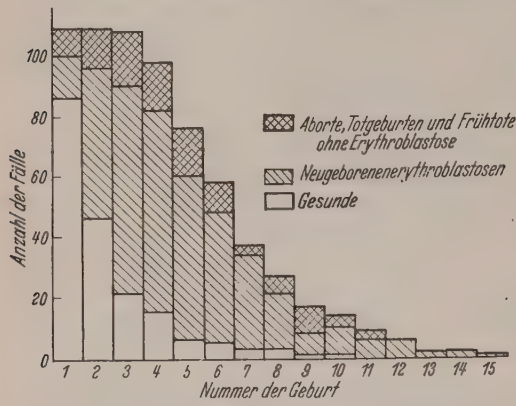


Abb. 2. Verteilung der gesunden und kranken Nachkommen bei den familiären Erythroblastosen. Unter den 109 Familien befinden sich 16 mit wiederholtem Hydrops, 71 mit öfterem Icterus gravis, 15 mit Ikterus und Hydrops nebeneinander, 5, in denen Ikterus und Anämie wechseln, und 2, in welchen wiederholt angeborene Anämie vorkommt.

Fall 4. Familie Leo. 1112/35. Ein Bruder der Mutter ist mit 33 J. akut an Gelbsucht erkrankt und bald gestorben („Leberintoxikation"). Sonst in der Familie keine Blut- und Leberkrankheiten bekannt. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Vater Blutgruppe 0; Mutter Blutgruppe A. 1. Geburt, ein Knabe. Mutter 23 J. alt. Hat 8 Tage nach der Geburt einen unkomplizierten, 14 Tage dauernden Ikterus bekommen. Lebt und ist gesund. Während der Gravidität wurde das linke Ovar mit einer Dermoidcyste entfernt. 2. Geburt, ein Knabe. Mutter 24 J. alt. Stirbt an Icterus gravis neonatorum. Die Mutter hat nie Schwangerschaftsbeschwerden gehabt.

Das 2. Kind wurde in unserer Klinik mit 8 Tagen aufgenommen. Die Befunde sind folgendermaßen: Geb.Gew. 3150 g. Placenta normal. Die Geburt sei auffallend trocken gewesen. Mikro-Meinicke 0. Keine Mißbildungen. Ikterus: Wenige Stunden nach der Geburt beginnt ein 6 Wochen andauernder Ikterus. Bilirubinurie. Gallehaltige Stühle. Leber- und Milztumor. Leichte universelle Ödeme. Blutbefund: In der ersten Woche: 45% Hb., 1,74 Mill. Rote, 1,32 F.I., 28 000 Weiße, 45% Polymorphkernige, 20% Stabkernige, 10% Metamyclocyten, 14% kleine Lymphocyten, 8% große Lymphocyten, 1% Monocyten. Auf 100 Weiße 30 kernhaltige Rote, davon 22 Normoblasten, 8 Megaloblasten. Polychromasie und Anisocytose. Blutgruppe 0. B.K.R. Beginn der Hämolyse bei 0,35% NaCl, vollständige Hämolyse bei 0,25% NaCl; also erhöhte Resistenz. Hijmans v. d. Bergh direkt und indirekt +; quantitativ nicht ausgewertet. Schleimhautblutungen (Blut im Stuhl). Starke Nachblutungen bei Stichwunden. Cerebrale Erscheinungen: In der ersten Woche entwickelt sich ein Opisthotonus. Langsam setzt Rigor der Extremitäten ein. Die angespannten Muskeln hypertrophieren und springen reliefartig hervor (Deltoideus, Trapezius, Rectus abdominis, Quadriceps). Strabismus convergens. Grimassieren. Die Zunge oft zwischen den Lippen.

Verlauf: Die Anämie erreicht mit 2,2 Mill. Roten ihren Tiefpunkt am 13. Tage. Nach einer Transfusion von 50 ccm Citratblut Besserung bis auf 4,55 Mill. Rote bei 88% Hb. Mit $3^1/_2$ Monaten an einer fieberhaften Erkrankung auswärts gestorben, nachdem die cerebralen Erscheinungen noch an Intensität zugenommen hatten. Sektion: Nicht vorgenommen.

Fall 5. Familie Wo. Lachner/36. In der Verwandtschaft keine Blut- und Leberkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. 1. Geburt, ein Knabe. Mutter 27 J. alt. Schwere Zangengeburt. Lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Mädchen. Mutter 30 J. alt. 4 Wochen zu früh geboren. Stirbt am 3. Tage ohne Gelbsucht. 3. Geburt, ein Mädchen. Mutter 33 J. alt. Icterus gravis neonatorum. Das 3. Kind ist um 2 Monate zu früh geboren. Geb.Gew. 2130 g. Über Placenta und Fruchtwassermenge nichts Abnormes bekannt. Am 2. Tage Einsetzen eines Ikterus (fast bronzefarbene Haut). Am 4. Tage treten Zeichen von Krampfneigung auf. Es erfolgt der Tod. Mißbildungen bestanden nicht. Mikro-Meinicke nicht gemacht. Sektionsbefund: Prosektur des Schwabinger Krankenhauses, Prof. Dr. *Singer*. *Schwere Gelbsucht.* Gallige Füllung der intraacinösen Gallecapillaren. Galletröpfchen und Gallefarbstoff in den Leberzellen. *Herdförmige Durchsetzung der Leber mit Blutbildungsherden.* Starke Hämosiderose der Leber und der vergrößerten Milz. Speicherung von Gallenfarbstoff in der Milz. *Kernikterus: Intensive Gelbfärbung des Corpus striatum, des Thalamus, der Kerne im Mittelhirn und in der Medulla oblongata.* Ödem und gallige Verfärbung der weichen Hirnhäute. Offene fetale Blutwege.

Fall 6. Familie Oei. 702/37. In der Familie keine Leber- und Blutkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Vater Blutgruppe A. Mutter 0. 1. Geburt, ein Knabe. Mutter 19 J. alt. Lebt und ist gesund. Hat nur 2 Tage lang Neugeborenenikterus gehabt. 2. Geburt, ein Knabe. Mutter 26 J. alt. Wie Nr. 1. 3. Geburt, ein Knabe. Mutter 28 J. alt. Icterus gravis neonatorum. Alle Schwangerschaften ohne Beschwerden.

Das 3. Kind kam am 3. Lebenstage in unsere Klinik. Die Befunde waren diese: Geb. Gew. 3790 g. Placentagewicht 630 g. Sehr große Fruchtwassermenge. Mikro-Meinicke 0. Keine Mißbildungen. Ikterus: Beginn am 2. Tage. In abnehmender Stärke hält er 2 Monate an. Bilirubinurie. Gallehaltige Stühle. Milz- und Lebertumor. Keine Ödeme. Blutbefund am 4. Tage: 140% Hb., 5,46 Mill Rote, 1,29 F.I., 14090 Weiße, 35% Segmentkernige, 18% Stabkernige, 11% Jugendliche, 3% Myelocyten, 3% Promyelocyten, 1% Myeloblasten, 1% Eosinophile, 1% Basophile, 20% Monocyten, 16% kleine Lymphocyten, 2% große Lymphocyten. 113 Normoblasten auf 100 Weiße. Polychromasie und starke Anisocytose. Blutgruppe A. B.K.R. nicht bestimmt. Geringe Hautblutungen, keine Schleimhautblutungen. Hijmans v. d. Bergh direkt und indirekt +. Serumbilirubin 36,2 mg-% (0,6 normal!) Cerebrale Erscheinungen: Am 4. Tage Krampfanfälle, Retroflexion des Kopfes und der Wirbelsäule. Streckspasmen der Arme und Beine, die auf Berührung anspringen, aber auch in Ruhe angedeutet sind. Fortbestehen dieser Erscheinungen nach Abklingen des Ikterus. Wieder konnten die typischen Grimassen beobachtet werden, besonders die eigenartigen Mundstellungen („Aufreißen des Mundes wie beim Gähnen, Mundformen wie beim O-Sprechen").

Verlauf: Eine Anämie entwickelt sich, erreicht aber nicht sehr erhebliche Grade (mit 2 Monaten 85% Hb. und 3,2 Mill. Rote), obwohl von einer Bluttransfusion der cerebralen Komplikationen wegen Abstand genommen wird. Die Normoblastose ist in der 2. Woche bereits verschwunden. Mit $3^1/_2$ Monaten unter zunehmenden Krämpfen gestorben. Sektion: Nicht vorgenommen.

Fall 7. Familie Schrei. 546/37. In der Familie keine Blut- oder Leberkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Vater und Mutter Blutgruppe A. 1. Geburt, ein Mädchen. Mutter 23 J. alt. Kaiserschnittentbindung wegen rachitisch-platten Beckens. Lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Knabe.

Mutter 28 J. alt. Kaiserschnitt aus dem gleichen Grunde wie bei Nr. 1. Anschließend Sterilisierung. Kind angeborene erythroblastische Anämie.

Das 2. Kind wurde uns im Alter von 17 Tagen überwiesen. Es konnten folgende Befunde erhoben werden: 3 Wochen vor der Zeit entbunden. Kaiserschnitt. Geb.Gew. 2350 g. Placenta und Fruchtwassermenge normal. Schwangerschaftsverlauf nicht besonders gut. Früh einsetzende Wehen (angeblich seit dem 7. Monat). Alb. 0. Keine Ödeme bei der Mutter. Mikro-Meinicke 0. Keine Mißbildungen am Kind. *Ikterus:* Kurz dauernde starke Gelbfärbung am 4. Lebenstage. *Ödeme:* In den ersten Tagen stärkere Ödembildung an den Extremitäten, die vom 10. Tage an zurückgeht und am 17. nur noch angedeutet ist. *Blutbefund:* Von Geburt an war eine starke Blässe aufgefallen. Am 17. Tage waren stecknadelkopf- bis linsengroße Blutungen in der Stirn-, Brust- und Bauchhaut zu sehen. Die Blutwerte an diesem Tage waren: 35% Hb., 1,41 Rote, 1,2 F.I., 18 900 Weiße, 11% Segmentkernige, 7% Stabkernige, 6% Jugendliche, 1% Myelocyten, 3% Promyelocyten, 2% Myeloblasten, 4% Eosinophile, 13% Monocyten, 53% Lymphocyten. 147 kernhaltige Rote kamen auf 100 Weiße, davon waren 98 Normoblasten, 17 Normoblasten mit pathologischem Kern, 24 Erythroblasten, 1 Megaloblast. Es bestand Poikilocytose, Anisocytose und Polychromasie. Blutgruppe A (wie bei beiden Eltern.)

Verlauf: Am 18. Tage Transfusion von 90 ccm Citratblut. Darauf bis zum 24. Tage anhaltende Besserung. Hb. 90%. Rote 4,23 Mill. In der 5. Woche ist aber eine Verschlechterung eingetreten und nach 9 Wochen muß wieder eine Transfusion von 100 ccm vorgenommen werden, weil die Zahl der Roten auf 2,19 Mill. und der Hb.-Wert auf 45% gesunken ist. Es besteht immer noch Poikilocytose, Anisocytose und Polychromasie. 6,5 Normoblasten unter 100 Weißen, ab und zu ein Myelocyt. In der 13. Woche wieder nur noch 40% Hb. bei 1,7 Mill. Roten. 2 Normoblasten, 6 Myelocyten und 1 Myeloblast auf 100 Weiße. $100^0/_{00}$ Vitalgranulierte. 3. Transfusion.

Fall. 8. Familie Berg. 856/37. In der Familie keine Leber- und Blutkrankheiten. Vater und Mutter frei von Lues. Keine Konsanguinität. Vater Blutgruppe A, Mutter Blutgruppe 0. Die 6 ersten Geschwister der Mutter sind bald nach der Geburt gestorben, es habe damals im Haushalt „zuviel gespart werden müssen". 4 weitere Brüder von ihr leben und haben 8 Kinder, 2 davon sind früh gestorben. 1. Geburt, ein Mädchen. Mutter 18 J. alt. Lebt und ist gesund. 2. Geburt, ein Knabe. Mutter 19 J. alt. Wie Nr. 1. 3. Geburt, Abgang mit 6 Monaten. 4. Geburt, Abgang mit 4 Monaten. 5. Geburt, ein Knabe. Mutter 23 J. alt. Stirbt mit 6 Monaten an Fraisen. 6. Geburt, ein Knabe. Mutter 24 J. alt. Lebt und ist gesund. 7. Geburt, ein Knabe. Mutter 26 J. alt. Wie Nr. 6. 8. Geburt, ein Mädchen. Mutter 27 J. alt. Wie Nr. 6. 9. Geburt, ein Mädchen. Mutter 28 J. alt. 8-Monatskind, stirbt $^1/_2$ Stunde nach der Geburt. 10. Geburt, ein Knabe. Mutter 29 J. alt. Lebt und ist gesund. 11. Geburt, ein Mädchen. Mutter 32 J. alt. Wie Nr. 10. 12. Geburt, ein Mädchen. Mutter 35 J. alt. Icterus gravis neonatorum. Die Mutter hat bei allen Schwangerschaften keine Beschwerden gehabt, auch nicht bei der letzten. Im Laufe der Jahre hat sich bei ihr ein Kropf entwickelt, nach ihrer eigenen Annahme vom „Kinderkriegen". Keine thyreotoxischen Erscheinungen.

Das 12. Kind kommt im Alter von 3 Monaten in unsere Klinik. Die Befunde sind wie folgt: Geb.Gew. 4000 g. Die Placenta ist von der Hebamme als abnorm groß bezeichnet und der Mutter vorgezeigt worden. Fruchtwasser war wenig vorhanden. Mikro-Meinicke: 0. Keine Mißbildungen. Ikterus: Das Kind kam braun zur Welt, als „wäre es beim Skilaufen gewesen". In den ersten Tagen wurde es dann citronengelb. Der Ikterus nahm bis in die 2. Woche zu. Das Kind verlor währenddessen $1^1/_2$ Pfund an Gewicht. Mit dem Abblassen des Ikterus wieder gutes Gedeihen. Bilirubinurie, gallehaltige Stühle. Großer Milz- und Lebertumor. Keine Ödeme. Am 98. Lebenstage besteht nurmehr eine Gelbfärbung der Mund-

schleimhaut am Gaumen. Die Skleren sind weiß. Der Urin enthält kein Bilirubin mehr. Die Haut zeigt noch den braunen Ton, der sich bei lang dauerndem Ikterus entwickelt. Blutbefund am 98. Tage: 50% Hb., 2,51 Mill. Rote, F.I. 1,0, 18 740 Weiße. Auf 100 Weiße kommen: 8 Normoblasten, 5 Erythroblasten, 1 Megaloblast, 5 nackte Kerne. 1 Erythroblast in Mitose wird gefunden. Die Differenzierung der Weißen gibt folgende Werte: 26% Segmentkernige, 7,5% Stabkernige, 7,5 Myelocyten, 2% Eosinophile, 1% Monocyten, 56% Lymphocyten. Es besteht eine äußerst ausgeprägte Anisocytose, eine mäßige Poikilocytose und Polychromasie. Die Zahl der Vitalgranulierten beträgt 76‰. Blutgruppe A. B.K.R. Beginn der Hämolyse bei 0,45% NaCl. Vollständige Hämolyse bei 0,4% NaCl. Keine Haut- und Schleimhautblutungen. Serumbilirubin nicht bestimmt. Das Kind macht einen frischen, altersgemäßen Eindruck, lacht, hebt den Kopf. Die Anämie ist durch das braune Kolorit stark verdeckt. Nervöse Störungen sind bei dem Kinde nicht festzustellen. Keine Rachitis.

Das Bestehen der Erythroblastose bis in den 4. Monat ist ein seltenes Vorkommen. Die starke Anisocytose steht im Gegensatz zu der Feststellung *Lehndorffs*, daß das Blutbild bei diesen Anämien immer einen auffallend gleichmäßigen und ruhigen Eindruck mache. Die Entwicklung eines Kropfes bei der Mutter ist vielleicht als eine Störung des Gleichgewichtes in ihren innersekretorischen Organen anzusehen, die der Abnahme ihrer Entgiftungsfähigkeiten im Laufe der 12 Schwangerschaften parallel läuft (vgl. Familie We.).

Die Kinder der Erythroblastosefamilien und derjenigen, die nur sporadische Fälle von Icterus gravis, Hydrops universalis oder angeborener Anämie aufweisen, verteilen sich auf gesund, krank und Abort, Totgeburt oder Frühtod ohne Erythroblastose in den verschiedenen Geburten wie folgt:

Tabelle 2.

Ordnungsnummer	Gesamtzahl der Kinder		Gesund		Krank		Aborte, Totgeburten oder Frühtode ohne Erythroblasten	
1. Geb.	269		204 = 76% (± 2,65%)		39 = 14% (± 2,15%)		26 = 10% (± 1,86%)	
2. Geb.	246		115 = 47% (± 3,22%)		90 = 36% (± 3,10%)		41 = 17% (± 2,42%)	
3. Geb.	206		63 = 31% (± 3,27%)		102 = 49% (± 3,54%)		41 = 20% (± 2,83%)	
4. Geb.	152		28 = 18% (± 3,14%)		89 = 52% (± 4,08%)		35 = 23% (± 3,44%)	
5. Geb.	116		14 = 12% (± 2,97%)		71 = 61% (± 4,45%)		31 = 27% (± 4,05%)	
6. Geb.	83		12		51		20	
7. Geb.	52		8		35		9	
8. Geb.	38		7		20		11	
9. Geb.	26		4		9		13	
10. Geb.	21	6.—16.	4	37 = 14%	10	148 = 58%	7	72 = 28%
11. Geb.	15	Geb.	2	(± 2,15%)	8	(± 3,06%)	5	(± 2,78%)
12. Geb.	10	257	0		8		2	
13. Geb.	4		0		2		2	
14. Geb.	4		0		2		2	
15. Geb.	3		0		2		1	
16. Geb.	1		0		1		0	

(In Klammern jeweils der einfache mittlere Fehler.)

Graphisch dargestellt sind diese Zahlen in Abb. 3.

In Abb. 2 und 3 ist das rasche Schrumpfen der Säulen für die gesunden Kinder mit steigender Geburtennummer deutlich. Entsprechend wachsen die Zahlen der Kranken schnell an, in mäßigerem Grade auch die für die nicht erythroblastischen Aborte, Totgeburten und Frühtode. In den

Tabellen 1 und 2 sind für die ersten 5 Geburten auch die Prozentzahlen errechnet, die späteren Geburten sind der kleinen Anzahl von Fällen wegen zu einem 6. Wert zusammengezogen worden. Diese Prozentzahlen kurvenmäßig dargestellt, geben das Bild der Abb. 4.

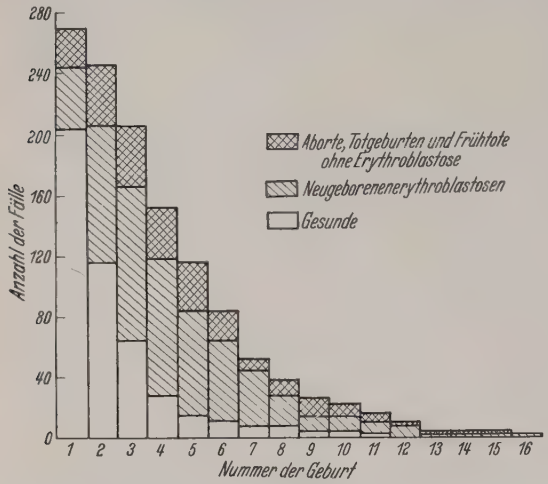


Abb. 3. Es sind hier zu den Fällen aus Tabelle 1 noch 75 Familien mit sporadischem Hydrops, 77 Familien mit isoliertem Ikterus und 8 mit nur einem Anämiekinde gekommen.

Der Anteil der Erythroblastosen nimmt mit steigender Geburtennummer steil von 14% (bzw. 13%) bei der 1. Geburt auf 61% (bzw. 71%) bei der 5. Geburt zu. Entsprechend fällt die Zahl der Gesunden von 76% (bzw. 78%) auf 12% (bzw. 8%). Diese Verteilung bleibt dann für die Gesamtheit der späteren Geburten etwa bestehen. Die geringe Zunahme der Gesunden unter den Kindern nach Nummer 5 liegt innerhalb des mittleren Fehlers und ist sicher nicht Ausdruck einer Gesetzmäßigkeit. Die Zahl der Aborte, Totgeburten und Frühtodesfälle ohne Erythroblastose steigt von 10% (bzw. 8%) langsamer auf 28% (bzw. 21%) (Abb. 4). „Mittlere Kinder" sind also im ganzen nicht bevorzugt, wie es *Fanconi* annimmt. Gesunde letzte Kinder (7%) sind eine größere Ausnahme als kranke erste (14%).

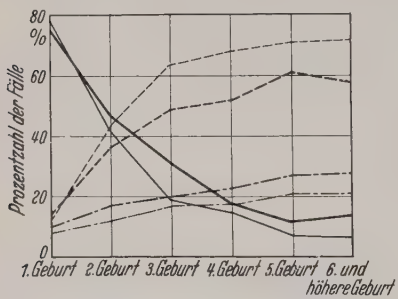


Abb. 4. *Zeichenerklärung:* Die dicken Linien entsprechen den Zahlen aus der Tabelle 2, die dünnen Linien denen aus Tabelle 1. Die ausgezogenen Linien geben die Prozentzahl der Gesunden an, die gestrichelten die der Kranken, die lang-kurz gestrichelten die der nichterythroblastischen Aborte, Totgeburten und Frühtodesfälle.

Durch die vorangehenden Tabellen ist der allgemeine Eindruck, die Erythroblastosen träten unter späteren Geburten progredient häufiger auf, zahlenmäßig bestätigt. Damit ist der Zweifel gegen die Annahme, Erbeinflüsse seien für diese Erkrankung entscheidend verantwortlich, bestärkt. Wir müssen nun genauer nachsehen, wie es sich mit dem *Krankheitsvorkommen in zwei aufeinander folgenden Ehen* verhält, von denen eine gesunde, die andere kranke Kinder hervorbringt, bei denen man also auf der Suche nach Vererbungsbeweisen annehmen

kann, daß einmal zwei kranke Gene zusammengekommen sind und die Krankheitsanlage zur Manifestation gebracht haben, das andere Mal diese nur von einer Seite her mitgegeben werden konnte, so daß sie im Phänotypus nicht erkennbar wurde. Wir finden, daß niemals allein in der ersten Ehe einer solchen 2mal verheirateten Frau, dagegen 8mal allein in deren zweiter Ehe die kranken Kinder vorkommen (*Esch, Hilgenberg, Altzitzoglou, Nägeli, Fujimori, Thoenes, de Lange,* Fam. Hei. der eigenen Fälle). Diese Mütter hatten 5mal vorher je ein gesundes Kind, 2mal 2 und einmal schon 3 solche geboren. Es sind also auch bei diesen 2mal verheirateten Frauen die Erythroblastosen bei einer Geburtennummer aufgetreten, bei der die Unglücksreihe auch in gewöhnlichen Ehen meistens anhebt.

Eine Mitteilung von *Bernheim-Karrer* scheint damit nicht übereinzustimmen. Es sind da in einer Familie 3 Kinder früh gestorben, die Partner haben sich scheiden lassen und dann beide nach anderweitiger Verehelichung gesunde Kinder bekommen. Dabei handelt es sich aber nur um eine Polyletalität in der 1. Ehe, Anhaltspunkte für die Zugehörigkeit dieser Beobachtung zur familiären Erythroblastose scheinen uns zu fehlen.

Zwei Beobachtungen klären den Sachverhalt nun noch besonders: *Esch* berichtet von einer Frau, die von ihrem ersten Manne unter 7 Kindern nur ein gesundes hatte, während die 6 anderen an Ikterus zugrunde gingen. In der zweiten Ehe bekam sie nun noch ein 8. Kind. Dieses starb wie die vorhergehenden an schwerer Gelbsucht. Zum anderen beschreibt *Bonar* und *Smith* eine Familie mit kongenitaler Anämie, die sich allerdings dadurch von den anderen hier behandelten Fällen unterscheidet, daß es sich nicht um eine erythroblastische, sondern um eine aregeneratorische angeborene Anämie handelt. Es ist jedoch anzunehmen, daß ätiologisch zwischen diesen beiden Formen ein naher Zusammenhang besteht. Hier trifft man unter 10 Kindern der ersten Ehe 4 Frühtode und eine Anämie, das 11. Kind, von einem neuen Vater, wird wiederum anämisch geboren. Diese beiden Beispiele zeigen deutlich, daß der Icterus gravis und die angeborene Anämie der zweiten Ehen nicht einer neuen Erbmischung zur Last zu legen sind, sondern ihre natürliche Erklärung in einer höheren Geburtennummer finden.

Aus diesen 10 Familiengeschichten läßt sich also kein direkter Einfluß des Vaters, der dann allerdings nur erbmäßig sein könnte, erweisen. Auch die Verhältnisse bei einer weiteren Familie *(v. Gierke),* in der der Mann zuerst von einer Frau ein gesundes Kind bekommt und dann von einer anderen nach einer toten Frühgeburt kranke, stellen keinen besonderen Fall dar, sondern haben ihr Analogon, wenn bei einfacher Verehelichung, nach einem 1., totgeborenen Kinde ikterische Früchte aus der 2. und den folgenden Schwangerschaften hervorgehen.

Schließlich muß in diesem Zusammenhange noch die oft erwähnte Mitteilung von *Levens* aus der Veterinärpraxis besprochen werden. Er hat von 5 verschiedenen Kühen, die von einem Stier trächtig waren, 5 hydropische Kälber werfen sehen. Uns erscheint es zunächst überhaupt fraglich, ob man diese „Speckkälber" mit dem menschlichen Hydrops in Parallele setzen darf. Es ist ganz unwahrscheinlich, daß gerade diese Kühe alle eine latente Krankheitsanlage gehabt haben sollen.

Trotzdem ist ein indirekter väterlicher Einfluß denkbar, z. B. in der schon angedeuteten Weise, daß die Befruchtung des Eies durch das Spermatozoon die Toxämie der Mutter erzeugt.

Bei jeder Erbuntersuchung interessieren die *Zwillingsgeburten* besonders. Ich habe 23mal von Zwillingen berichtet gefunden. Es ist darunter 18mal das Verhalten beider Früchte gleichsinnig (3mal beide gesund, 3mal beide tot, 8mal beide Ikterus gravis, 4mal beide Hydrops, einmal ein Icterus gravis und ein Hydrops)[1]. In einem Falle dieser konkordanten Zwillinge wurde die Zweieiigkeit durch den Eihautbefund diagnostiziert *(Capon)*, 4 weitere Male ist sie infolge der Verschiedengeschlechtlichkeit des Paares erwiesen (2mal *de Lange, Huwer, Roeger*), von 5 weiteren gleichgeschlechtlichen *(Benecke, Hoffmann* und *Hausmann, Kratzeisen* und *Ballhorn, Reuss, Sitzenfrey)* dürften auch noch einige Zweieier sein (8 Paare sind ohne Geschlechtsangabe; *Andrews, Benecke, Capon,* 2mal *Hilgenberg, Hiramatsu, Jewesbury, Yllpö*). Es ist also bei 5 Zweiergruppen mit sicher verschiedener Erbmasse und nur derselben intrauterinen Peristase die gleiche Krankheit entstanden.

Denen stehen 5 Zwillingspaare gegenüber (4mal Hydrops, einmal Icterus gravis), bei denen nur einer von beiden krank geworden ist. Einmal ist es ein Pärchen, also Zweieier *(Andrews)*, bei zwei anderen sind keine Anhaltspunkte über die Ein- bzw. Zweieiigkeit zu erhalten *(Hampson, Oberndorfer, Woolley)*, einmal werden die Zwillinge aber ausdrücklich als Eineier bezeichnet *(Opitz)*. In diesem letzten Falle müssen also Umwelteinflüsse so bestimmend gewesen sein, daß sie trotz der gleichen Erbmasse ein verschiedenes Verhalten bewirkt haben.

Weder die Diskordanz bei Eineiern, noch die Konkordanz bei Zweieiern, sondern gerade das umgekehrte Verhalten ist für Erbkrankheiten charakteristisch. Viel besser lassen sich unsere Zwillingsbefunde durch die Annahme einer toxischen Schädigung von der Mutter aus erklären, die ohne Rücksicht auf die Erbmasse meist beide Feten trifft, selten den einen aus unbekannten Gründen verschont.

Falls wir trotzdem annehmen würden, eine recessiv vererbte Anlage sei die Ursache der Erythroblastosen, so dürften wir bei der besonderen Art der Erkrankung, die fast alle Betroffenen lange vor dem fortpflanzungsfähigen Alter ausmerzt, zwar nicht auf ihre Manifestation in aufeinanderfolgenden Generationen rechnen, könnten aber *Beobachtungen der gleichen oder entsprechender Krankheiten mindestens in Seitenlinien* erwarten. Solche gibt es nun tatsächlich eine ganze Anzahl. Es ist da die Bemerkung von *Ballantyne* zu nennen, daß die ersten 4 Hydropsfälle, die ihm zu Gesicht gekommen sind, Kinder eines Mannes und Kinder einer Schwester dieses Mannes waren. Sodann haben *Fordyce* und *McAfee* schweren angeborenen Ikterus bei den Kindern zweier

[1] In der neuen Arbeit *Lehndorffs* wird ein weiteres Zwillingspaar von *Bahrdt* zitiert. Ein Kind ging an Icterus gravis zugrunde, das andere erkrankte an Neugeborenenanämie.

Schwestern gesehen, *Hoffmann* und *Hausmann* bei dem Enkel der einen Schwester den Folgezustand eines Kernikterus, bei zwei Söhnen der anderen starken tödlichen Icterus neonatorum. *Lightwood* und *Hawksley* berichten von einem „verlängerten Neugeborenenikterus" in einer Familie, in der der Vater drei Geschwister früh an Icterus gravis verloren hatte. *Honeckers* Stammbaum, auf Grund dessen er für „bestimmte Fälle einen dominant geschlechtsgebundenen Erbgang ähnlich wie bei Hämophilie" annimmt, weist Icterus gravis, bzw. Hydrops bei allen Kindern zweier Schwestern auf und zeigt eine Knabenübersterblichkeit in der mütterlichen Linie.

Bernheim-Karrers Familie Bleuler kann allerdings nicht dazugerechnet werden. Die Polyletalität unter den Kindern der Urgroßtante dreier Icterus-gravis-Opfer ist möglicherweise, aber nicht ausreichend sicher mit Erythroblastose zusammenhängend.

In den Familien, wo von subikterischer Hautfarbe der Mutter oder des Vaters oder von Gelbsuchtsattacken und „Leberanfällen" der Eltern oder naher Verwandter die Rede ist, muß man besonders vorsichtig einen hämolytischen acholurischen Ikterus ausschließen. Solche Fälle sind von *Smith, Sheill, Mackey, Nägeli* berichtet worden, und nur *Lightwood* und *Hawksley* schließen diese Fehldiagnose durch den Nachweis normaler Blutkörperchenresistenz beim Kinde aus. In einem unserer Fälle (Fam. Leo.) ist ein Bruder der Mutter mit 33 Jahren an einer akuten schweren Leberintoxikation zugrunde gegangen.

In diesem Zusammenhange ist auch die Frage zu besprechen: Wie oft kommen *Mißbildungen* bei den Kindern selbst oder in ihrer Verwandtschaft vor, die der funktionellen Mißbildung des erythropoetischen Apparates entsprechen könnten. *Reuss* hat bei einem schwer ikterischen Neugeborenen einen Mikrocephalus, *Lightwood* und *Hawksley* einmal Hasenscharte und Gaumenspalte, ein anderes Mal überzählige Lungenlappen mit angeborenen Bronchektasien und schließlich noch eine Anomalie der rechten Niere erwähnt. Ein Icterus gravis von *Honecker* hat gleich eine ganze Sammlung von Mißbildungen: Oesophago-Trachealfistel, Truncus arteriosus communis, Hufeisenniere und Kryptorchismus. Die Zugehörigkeit der Beobachtungen von *Sonnenfeld, Pasachoff* und *Saxl,* bei denen kongenitale Atresie der Gallenwege und erythroblastischer Ikterus gefunden wurde, ist sehr fraglich. Hier dürfte es sich wohl nicht um eine idiopathische Erythroblastose handeln, sondern um eine durch den Gallengangverschluß hervorgerufene. Ein zufälliges Zusammentreffen in gleich 3 Fällen ist bei der Seltenheit jeder von beiden Mißbildungen kaum möglich. Von unseren Beobachtungen gehört hierher die Keilwirbelbildung und Hüftgelenksluxation beim letzten Kinde der Fam. Hei.

Mißbildungen unter Geschwistern der Erythroblastosekinder teilen *Rosenbaum, de Lange-Arntzenius* und *Wijsenbeek* (kongenitales Vitium), *Pr. Smith* sowie *Husper* und *Mullen* (Hydrocephalus) und *Mannheimer* (angeborener Schwachsinn) mit. *Duguid* hält das Vorkommen einer Spina bifida und einer Analatresie in der weiteren Verwandtschaft des

Vaters, bzw. der Mutter für "showing, that there must be in the family some tendency to congenital malformations".

Recessive Erbleiden treten besonders oft bei Verwandtenehen in Erscheinung. Es muß also auch in unserem Falle auf *Konsanguinität* der Eltern geachtet werden. *Ruge* hat 1886 eine Hydropsfamilie vorgestellt, deren Vater und Mutter als „nahe Blutsverwandte" bezeichnet werden. Bei *Hoffmann* und *Hausmanns* Familie B. besteht eine Elternverwandtschaft 4.—5. Grades. Wenn allerdings bei *Peters* die Großmutter und der Großvater in der mütterlichen Linie Geschwister gewesen sind, so bedeutet das für den kranken Enkel keine Inzuchtabstammung mehr, weist aber auf die Möglichkeit eines Erbschadens bei der Mutter hin.

Ähnlich wie eine andere Erythroblastose, die *Cooley*sche Mediterranämie der Kleinkinder, nur Mitglieder der Mittelmeerrasse befällt, so soll nach *Ibrahim* die familiäre Neugeborenenerythroblastose eine Erkrankung der nordischen Völker sein. Eine solche absolute *Rassengebundenheit* ist oft damit zu erklären, daß die Krankheitsursache mit den Rassenmerkmalen vererbt wird, wäre also wieder ein Hinweis auf das Vorliegen einer Erbkrankheit. In der Tat gehören die weitaus meisten Familien den deutschen und angelsächsischen Völkern an, wo allerdings auch das Interesse für dieses Leiden am regsten gewesen ist. Einzelne Mitteilungen liegen aber auch aus Frankreich und Italien *(Péhu, Pollitzer, Gambarra)*, Spanien, Portugal und Südamerika *(Salvat y Espasa, Salazar de Sousa, Aritztina)*, aus Polen und Rußland *(Paliwodzianka, Lewinsohn* und *Pewsner)*, aus Japan *(Fujimori, Hiramatsu, Yagi)* und China *(Ku* und *Li)* vor. Und schließlich berichten *Andrews* und *Miller* sowie *Pasachoff* auch von ihrem Vorkommen bei Negerkindern. Um eine vollständige Beschränkung auf die nordische Rasse handelt es sich also auf gar keinen Fall.

Interessiert haben mich schließlich noch die Geschlechtsverhältnisse des Leidens. In der Literatur ist meistens das Überwiegen der Knaben erwähnt *(Sheill, Hilgenberg, v. Gierke, Bernheim-Karrer, Stork)*. *Ballhorn* und *Kratzeisen* stellen das Überwiegen der Mädchen beim Hydrops fest. Beide Beobachtungen sind an einem zu kleinen Zahlenmaterial gewonnen, finden aber bei einer Zusammenfassung ihre Bestätigung. Ich konnte ein Verhältnis von 153 Knaben zu 126 Mädchen herauszählen. Das entspricht einem Geschlechtsverhältnis (G.V.) von 122. Nach Abzug von 6% Knaben entsprechend der höheren männlichen Geburtenzahl bleibt ein reines G.V. von 115, wobei ein mittlerer Fehler von $\pm$ 15 besteht $\left(\pm 100 \cdot \sqrt{\frac{n \cdot M}{W^3}}\right)$. Das Überwiegen der Knaben bleibt also durchaus im Bereich der von *Pfaundler* für die gesamte perinatale Übersterblichkeit der Knaben angegebenen Werte. Beim Hydrops universalis für sich allein überwiegen allerdings die Mädchen mit 38 gegenüber 24 Knaben.

Ich habe mich bemüht zu beweisen, daß direkte Erbeinflüsse sicher nicht die Hauptursache der kongenitalen familiären Erythroblastosen sind. Als letzte Stütze dieser Anschauung seien jetzt noch die Prozentzahlen der Erkrankten, Gestorbenen und Gesunden in den Erythroblastosefamilien betrachtet: 56% Icterus gravis, Hydrops und erythroblastische Anämie; 17% Aborte und perinatale Todesfälle ohne erkannte Erythroblastose; 27% gesund.

Diese Prozentsätze wären nur mit einer dominant vererbten Krankheit vereinbar, für recessiven Erbgang — und um solchen könnte es sich aus anderen Gründen natürlich höchstens handeln — sind die Erkrankungssätze viel zu hoch.

Im ganzen gewinnt also die Umweltätiologie an Wahrscheinlichkeit. Positive Beiträge zu der Frage, wie die hypothetische mütterliche Toxämie zustande kommt und wo sie schädigend am Kinde angreift, kann ich nicht bringen. Gesundheitsstörungen der Mutter, die man als Zeichen einer Giftwirkung ansehen könnte, treten, wie schon gesagt, in Form von Nierenerkrankungen mit Ödemen, seltener als Ikterus der Mutter und einmal sogar als Eklampsie nicht regelmäßig und meistens dann auf, wenn die Geburt einer hydropischen Frucht bevorsteht. Ikterische Kinder kommen gewöhnlich ohne alarmierende Schwangerschaftsstörungen zur Welt.

Hingewiesen sei auf die Befunde von *Doi*, der bei nierenkranken Schwangeren vermehrt kernhaltige Erythrocyten neben Mikro- und Makrocyten im Blute sah, besonders viele aber bei Eklampsie, und auf die Mitteilung *Lepehnes*, der auch bei normalen Schwangerschaften eine Steigerung der Bilirubinwerte im mütterlichen Serum antraf.

Eine ätiologische Bedeutung könnte bei der Erythroblastose der Neugeborenen ebenso wie beim Mongolismus das *Alter der Mutter* haben. Zahlen darüber sind für den Hydrops universalis schon von *Ballantyne* festgestellt worden. Bei ihm trafen nur 7 Geburten vor das 30. Jahr der Mutter, 58 danach. *Schumann* fand bei den hydropischen Kindern in den Jahren 1900—1915 17 Mütter unter 30 Jahre alt und 13 darüber. Wir haben in den von uns erfaßten Beobachtungen die Angaben zusammengestellt, in welchem Alter der Mutter die erste von mehreren folgenden erythroblastischen Geburten erfolgte, bzw. in welchem Lebensjahr der Frau der sporadische Fall vorkam. 21mal war die Mutter bis zu 25 Jahren alt, 22mal noch bis 30, 28mal zwischen 31 und 35, 11mal zwischen 36 und 40 und nur 7mal über 40 Jahre. Die größte Häufung liegt demnach zwischen dem 30. und 35. Jahr, eine Bevorzugung älterer Mütter ist also ohne Zweifel vorhanden. Wirklich alte Mütter über 40 Jahre spielen aber nicht entfernt die Rolle wie beim Mongolismus [1]. Dieses Verhältnis drückt *Ballantyne* sehr treffend aus, wenn er sagt, die Mütter wären bereits "well advanced in their childbearing life", ist doch damit auch angedeutet, daß spätere Geburten öfter zu kranken Früchten führen, auch wenn die Mutter noch ziemlich jung ist.

Es wäre also denkbar, daß bei — vielleicht erblich — disponierten Frauen schon durch die erste oder zweite Geburt die Tragekräfte so abgenutzt sind, daß sie nicht mehr die nötige Entgiftungsarbeit für die

[1] Nach Abschluß der Arbeit lese ich die außerordentlich interessante Mitteilung von *Gill* und *Auld* [Amer. J. Obstetr. **20**, 834 (1930)] über eine Familie, in der die Mutter mit 24 Jahren eine Totgeburt zur Welt bringt, dann 2 gesunde Mädchen, mit 29 Jahren ein *mongoloides* Mädchen und danach mit 31 Jahren eine *hydropische* männliche Frucht. Hier sind also die beiden Krankheiten, bei denen die Abnutzung des mütterlichen Organismus sicher eine Rolle spielt, nebeneinander anzutreffen!

weiteren Feten leisten können. *Hiramatsu* hat das für den kongenitalen Hydrops angenommen und auf die besondere Schwächung durch vorangegangene Zwillingsgeburten hingewiesen. Wir haben unter etwa 1300 Geburten 23 Zwillingspaare gefunden. Es kommt somit schon auf 57 Schwangerschaften eine Zwillingsgeburt statt auf 80. Tatsächlich wären also mehr Mütter der größeren Schwangerschaftsabnutzung ausgesetzt gewesen als im Durchschnitt sonst.

Ein Zusammenwirken exogener und endogener Ursachen beim Zustandekommen der kongenitalen Erythroblastosen wäre nun durchaus so denkbar, daß eine vorschnelle Abnutzung des mütterlichen Organismus in *ihrer* Erbmasse (vergleiche die Fälle von *Honecker* und *Peters*) begründet liegt, daß die Erschöpfung zu Schwangerschaftstoxikose führt und diese einen intrauterinen peristatischen Schaden für den heranwachsenden Fetus darstellt, der seinerseits zu Hydrops universalis, Icterus neonatorum gravis oder angeborener erythroblastischer Anämie führt.

Zusammenfassung.

1. Es werden 3 neue Familien mit Icterus neonatorum gravis familiaris und 5 sporadische Fälle von angeborener Erythroblastose (4mal Icterus gravis, einmal erythroblastische Anämie) mitgeteilt.

2. Der dabei beobachtete Zusammenhang zwischen Ordnungsnummer der Geburt und Erkrankung der daraus hervorgegangenen Frucht wird mit den in der Literatur enthaltenen Angaben darüber verglichen. Dabei ergibt sich, daß die Unversehrtheit des 1. Kindes nicht strenge Regel ist, daß aber eine deutliche Zunahme der Krankheitsfälle bei steigender Geburtennummer besteht (Abb. 2 und 3).

3. Es werden 10 Familien gefunden, in denen die Frau aus einer ersten Ehe gesunde und aus der zweiten Ehe kranke Kinder hat. Trotzdem kann eine recessive Vererbung nicht angenommen werden.

4. Die Familien werden nach anderen Zeichen, die auf das Vorliegen einer Erbkrankheit hinweisen könnten, untersucht (Zwillingsbefunde, Konsanguinität der Eltern, Krankheiten und Mißbildungen in der Verwandtschaft und an den Kranken selbst, Rassegebundenheit).

5. Es wird die Verteilung der angeborenen Erythroblastosen auf die beiden Geschlechter ermittelt.

6. Es wird gezeigt, daß eine mäßige Häufung von Zwillingsschwangerschaften in den Erythroblastosefamilien besteht.

7. Auf all diesen Tatsachen fußen Erwägungen, wonach in der Ätiologie des Leidens Erbmomente nur *indirekt,* erworbene mütterliche Schäden aber direkt wirksam werden.

Literatur.

Abt: Amer. J. Dis. Childr. **13**, 231 (1917). — J. of Pediatr. **3**, 7 (1933). — *Ahlfeld:* Zit. von *Jatho* (s. d.). — *Altzitzoglou:* Mschr. Kinderheilk. **58**, 329 (1932). — *Andrews:* Obstetr. Transact. **43**, 166 (1901). — *Andrews* and *Miller:* Amer. J. Dis.

Childr. **50**, 673 (1935). — *Aritztina:* Arch. chilen. Pediatr. **4**, 621 (1927). Ref. Arch. Méd. Enf. **36**, 56 (1933). — *Arkwright:* Edinburgh med. J. **1902 II**, 156. — *Arnold* and *Douney:* N.Y. State J. Med. **34**, Nr 13, 591 (1934). — *Ashby:* Med. chron., Okt. 1885. Ref. *Knöpfelmacher:* Erg. inn. Med. **5**, 216 (1910). — *Astrachan:* Amer. J. Dis. Childr. **53**, 541 (1937). — *Ballantyne:* Diseases of the foetus. Edinburgh 1898. — Antenatal pathology and hygiene. Edinburgh 1902. — *Becker:* Zbl. Gynäk. **49**, 2409 (1925). — *Beker* u. *Smidt van Gelder:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **77**, 1545 (1933). — *Benecke:* Münch. med. Wschr. **1907 II**, 2023. — *Bennet* and *Ashton:* N. Y. State J. Med. **34**, Nr 13, 595 (1934). — *Bernheim-Karrer:* Z. Kinderheilk. **58**, 105 (1936). — Schweiz. med. Wschr. **1928 II**, 1125. — *Betschler:* Zit. von *Jatho* (s. d.). — *Blackfan:* New England J. Med. **207**, 111 (1932). — *Blechmann* et *Levy:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **33**, 280 (1935). Ref. Arch. Méd. Enf. **38**, 322 (1935). — *Blomfield:* Brit. med. J. **1901**, 1142. — *Bock:* Z. Gynäk. **97**, 257 (1930). — *Bonar* and *Smith:* Amer. J. Dis. Childr. **33**, 226 (1927); **45**, 594 (1933). — *Buchan* and *Comrie:* J. of Path. **13**, 398 (1909). Zit. von *Lightwood* u. *Hawksley* (s. d.). — *Buhrmann* and *Sanford:* Amer. J. Dis. Childr. **41**, 225 (1931). — *Burghard* u. *Schleussing:* Klin. Wschr. **1933 II**, 1526. — *Busfield:* Brit. med. J. **1906**, 20. — *Capon:* J. Obstetr. **29**, 239 (1922). — *Chiari:* Jb. Kinderheilk. **80**, 561 (1914). — *Clure, Mc:* Z. Kinderheilk. **51**, 86 (1931). — *Cohen:* J. of Pediatr. **7**, 220 (1935). — *Cohn:* Z. Geburtsh. **14**, 596 (1888). — *Collis:* Ir. J. med. Sci. **6**, 106 (1935). — *Cooley:* J. of Pediatr. **1**, 635 (1932). — *Craig:* Brit. med. J. **1925**, 453. — *Davies:* J. Obstetr. **22 II**, 32 (1912). — *Diamond, Blackfan* and *Baty:* J. of Pediatr. **1**, 269 (1932). — *Doually:* Amer. J. Dis. Childr. **27**, 369 (1924). — *Duguid:* Brit. med. J. **1906**, 319. — *Ecklin:* Mschr. Kinderheilk. **15**, 425 (1919). — *Eichelbaum:* Arch. Gynäk. **119**, 149 (1923). — *Engel:* Mschr. Kinderheilk. **54**, 449 (1932). — *Esch:* Zbl. Gynäk. **32**, 969 (1908). — Diagnostische und therapeutische Irrtümer bei Neugeborenen, zusammen mit *Zangemeister*. Leipzig 1922. — *Fanconi:* Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937). — *Ferguson:* Amer. J. Path. **7**, 277 (1931). — *Ferri:* Pediatr. **36**, 93 (1928). — *Fischer:* Dtsch. med. Wschr. **1912 I**, 410. — Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 2403. — *Fischer, O.:* Z. Geburtsh. **69**, 758 (1911). — *Fordyce* and *McAfee:* Lancet **1924 I**, 1151. — *Frank:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70 II**, 1384 (1926). — *Fuhr:* Diss. Gießen 1891. — *Fujimori:* Jap. J. Obstetr. **16**, 234 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 592 (1934). — *Gibbon, Mc:* Trans. Edinburgh obstetr. Soc. **38**, 285 (1913). Ref. Zbl. Kinderheilk. **7**, 568 (1914). — *Gierke, v.:* Virchows Arch. **275**, 330 (1929). — Klin. Wschr. **1931 II**, 2295. — *Gorter:* Nederl. Tijdschr. Geneesk, **29**, 5620 (1935). — *Greenwald* and *Messer:* Amer. J. Med. Sci. **174**, 793 (1927). — *Gregory:* Proc. roy. Soc. Med. **21**, 1730 (1928). — *Guthrie:* Proc. roy. Soc. Med. **7**, 86 (1914). — *Hampson:* Lancet **1929 I**, 429. — *Hart, C.:* Berl. klin. Wschr. **1917 I**, 71. — *Hart, A. P.:* Canad. M. A. J. **15**, 1008 (1925). Ref. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 112 (1926). — *Hartmann:* Zbl. Gynäk. **49**, 474 (1925); **52**, 299 (1928). — *Haverschmidt:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **72**, 5406 (1928). — *Hellsaid:* Diss. München 1913. — *Hilgenberg:* Mschr. Geburtsh. **70**, 261 (1925). — *Hiramatsu:* Jap. J. Obstetr. **12**, 366 (1929). — *Hoeck:* Zbl. Gynäk. **49**, 145 (1925). — *Hoffmann* u. *Hausmann:* Jb. Kinderheilk. **105**, 155 (1924). — Mschr. Kinderheilk. **33**, 193 (1926). — *Honecker:* Arch. Gynäk. **157**, 604 (1934). — *Husper* and *Mullen:* Amer. J. Obstetr. **19**, 831 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 664 (1930). — *Hutchinson:* Proc. roy. Soc. Med. **26**, 1268 (1933). — *Huwer:* Z. Gynäk. **94**, 150 (1929). — *Ibrahim: Döderlein*s Handbuch für Geburtshilfe, III, 2. Aufl. S. 252. 1925. — *Jakesch:* Zbl. Gynäk. **2**, 619 (1878). — *Jatho:* Diss. Marburg 1902. — *Jewesbury:* Proc. roy. Soc. Med. **23**, 1112 (1930). — *Klemperer:* Amer. J. Dis. Childr. **28**, 212 (1924). — *Knöpfelmacher:* Erg. inn. Med. **5**, 205 (1910). — *Koegel:* Schweiz. med. Wschr. **1922 I**, 282. — *Kovacs:* Zbl. Gynäk. **54**, 1948 (1930). — *Kramsztyk:* Z. Kinderheilk. **51**, 273 (1931). — *Kratzeisen* u. *Ballhorn:* Z. Kinderheilk. **39**, 314 (1925). — *Kraus* u. *Kuratko:* Med. Klin. **1932 I**, 585. — *Kreisch:* Münch. med. Wschr. **1901 II**, 1387. — *Ku* u. *Li:* Virchows Arch. **283**, 62 (1932). —

Lagrèze: Beitr. Geburtsh. **10**, 57 (1906). — *Lahm:* Arch. Gynäk. **102**, 284 (1914). — *Lahs:* Diss. Kiel 1896. — *Lange, de:* Acta paediatr. (Stockh.) **4**, 60 (1925); **13**, 292 (1932). — Jb. Kinderheilk. **142**, 255 (1934); **145**, 273 (1935). — *Lange, de* u. *Arntzenius:* Jb. Kinderheilk. **124**, 1 (1929). — *Lehndorff:* Z. Kinderheilk. **56**, 422 (1934). — Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). — *Liegner:* Mschr. Geburtsh. **50**, 350 (1919). — *Liewen:* Zbl. Gynäk. **35**, 804 (1911). — *Lightwood* and *Hawksley:* Quart. J. Med. **3**, 155 (1934). — *Lindner:* Diss. München 1913. — *Loth:* Dtsch. med. Wschr. **1912 II**, 1642. — *Lutz:* Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **44**, 330 (1914). — *Mackay:* Lancet **1927 I**, 1183. — *Mannheimer:* Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 237 (1935). — *May:* Arch. Kinderheilk. **56**, 313 (1911). — *Meißner:* Zit. von *Jatho* (s. d.). — *Meyer:* Arch. Kinderheilk. **98**, 143 (1933). — *Nachtigäller:* Diss. Berlin 1896. — *Nägeli:* Allgemeine Konstitutionslehre, 1934, S. 158. — *Nahm:* Münch. med. Wschr. **1909 I**, 139. — *Nason:* Brit. med. J. **1910 II**, 989. — *Neelsen:* Berl. klin. Wschr. **1882 I**, 36. — *Nyhoff:* Zbl. Gynäk. **35**, 808 (1911). — *Oberndorfer:* Zbl. Gynäk. **51**, 1830 (1927). — *Olyschläger:* Diss. München 1926. — *Opitz:* Z. Geburtsh. **47**, 112 (1902). — *Palm:* Mschr. Geburtsh. **49**, 264 (1919). — *Parsons, Hawksley* and *Gittins:* Arch. Dis. Childh. **8**, 159 (1933). — *Pasachoff:* Amer. J. Dis. Childr. **50**, 1084 (1935). — *Pasachoff* and *Wilson:* Amer. J. Dis. Childr. **49**, 411 (1935). — *Péhu* et *Brochier:* Bull. Acad. Méd. Franc. III **112**, 673 (1934). — *Péhu, Trillat* et *Noel:* Rev. franc. Pédiatr. **1936**, No 1. Ref. Arch. Méd. Enf. **39**, 556 (1936). — *Peters:* Beitr. path. Anat. **92**, 531 (1934). — *Pfältzer:* Z. Geburtsh. **76**, 685 (1915). — *Pfannenstiel:* Münch. med. Wschr. **1908 II**, 2169. — *Pfaundler, v.:* Mschr. Kinderheilk. **31**, 661 (1926). — Z. Kinderheilk. **57**, 185 (1936). — *Pieverling, v.:* Diss. München 1912. — *Pitfield:* Arch. of Pediatr. **29**, 761 (1912). — *Plaut:* Klin. Wschr. **1932 I**, 334. — *Pollitzer:* Pediatr. **31**, 80 (1923). — *Rautmann:* Beitr. path. Anat. **54**, 332 (1912). — *Rehn:* Jb. Kinderheilk. **75**, 358 (1912). — *Reuß:* Arch. Kinderheilk. **97**, 193 (1932). — *Ribadeau-Dumas, Chebrun* et *Ronquès:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **26**, 504 (1918). — *Roeger:* Zit. von *Schmidt* u. *Mönch* (s. d.). — *Rolleston:* Brit. med. J. **1910 II**, 864. — *Rosenbaum:* Arch. of Pediatr. **45**, 621 (1928). — *Roß* and *Waugh:* Amer. J. Dis. Childr. **51**, 1059 (1936). — *Ruge:* Zit. von *Nachtigäller* (s. d.). — *Salanzar de Sousa:* Port. Medico **1933**, No 8. Ref. Arch. Méd. Enf. **37**, 432 (1934). — *Salomonsen:* Z. Kinderheilk. **51**, 181 (1931). — *Salvat* y *Espasa:* Arch. españ. Pediatr., Sept. **1929**. Ref. Arch. Méd. Enf. **35**, 418 (1932). — *Sauvage:* Ann. Gynéc. et Obstétr. **40**, 385 (1913). Ref. Z. Kinderheilk. **6**, 576 (1913). — *Saxl:* Jb. Kinderheilk. **148**, 289 (1937). — *Schleussing:* Verh. path. Ges. **21**, 371 (1926). — *Schmidt* u. *Mönch:* Mschr. Geburtsh. **47**, 368 (1918). — *Schmitt:* Diss. München 1936. — *Schumann:* Amer. J. Obstetr. **72 II**, 961 (1915). — Dort zit. 10 Familien anderer Autoren. — *Segar* and *Stoeffler:* J. of Pediatr. **1**, 485 (1932). — *Siefart:* Mschr. Geburtsh. **8**, 215 (1898). — *Sitzenfrey:* Zbl. Gynäk. **34**, 1381 (1910). — *Smith:* Proc. trans. obstetr. Soc. Lond. **17**, 303 (1876). Ref. von *Ballantyne* (s. d.). — Lancet **1902 II**, 152. — *Smyth:* Med. J. Austral., Sept. **1929 II**, 268. — *Snelling:* Bull. Univ. Toronto, Sect. of Med. **1935**, No 12. — *Sobel:* Amer. J. Dis. Childr. **51**, 104 (1936). — *Sonnenfeld:* Mschr. Geburtsh. **86**, 210 (1930). — *Stork:* Zbl. Gynäk. **57**, 425 (1933). — *Stransky:* Z. Kinderheilk. **51**, 229 (1931). — *Süßtrunk:* Z. Kinderheilk. **38**, 587 (1924). — *Thoenes:* Mschr. Kinderheilk. **65**, 225 (1936). — *Thorling:* Uppsala Läk.for. Forh. **28**, 1 (1922). Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 359 (1923). — *Unterberger:* Zbl. Gynäk. **53**, 44 (1929). — *Wanstrom:* Amer. J. Path. **9**, 628 (1933). — *Wijsenbeek:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **23**, 219 (1929). — *Woolley:* J. Labor. a. clin. Med. **1**, 347 (1916). Zit. bei *Diamond* etc. (s. d.). — *Yagi:* Jap. J. Obstetr. **10**, 36 (1927). — *Yllpö:* Z. Kinderheilk. **17**, 334 (1918). — *Zimmermann* and *Yannet:* Amer. J. Dis. Childr. **45**, 740 (1933); **49**, 418 (1935).

Universitäts-Kinderklinik München.

(Aus dem Universitäts-Institut für Erbbiologie und Rassenhygiene, Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. Dr. Frhr. *v. Verschuer*].)

Beitrag zur Dysostosis multiplex[1].

Von

Dr. med. **Leonore Liebenam.**

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1937.)

Im Jahre 1919 berichtete *G. Hurler* aus der Münchener Universitäts-Kinderklinik über zwei voneinander unabhängige Fälle mit multiplen Abartungen, vorwiegend am Skeletsystem, die durch weitgehende Übereinstimmung in den wesentlichsten Merkmalen als ein selbständiges, scharf umschriebenes, im pädiatrischen Schrifttum bisher unbekanntes Krankheitsbild aus der vielgestaltigen Gruppe der „Osteo-Dysplasien" abgegrenzt und mit dem Namen „Dysostosis multiplex" bezeichnet wurden. Innerhalb der folgenden Jahre sind dieser Veröffentlichung nur vereinzelte kurze, kasuistische Beiträge, vorwiegend von amerikanischen Autoren, hinzugefügt worden.

An Hand eines eigenen Falles sind wir in der Lage, die *Hurler*schen Beobachtungen zu bestätigen und in einer Reihe von Einzelpunkten zu erweitern.

Es handelt sich um ein zur Zeit unserer ersten Untersuchung $13^3/_{12}$ Jahre altes, zweieiiges, weibliches Zwillingspaar. In der Sippe wurde uns nichts bekannt von Kleinwüchsigkeit, von Mißbildungen oder Entwicklungsstörungen irgendwelcher Art, von Erkrankungen des Knochen- und Muskelsystems, von Stoffwechselkrankheiten oder Störungen auf inkretorischem Gebiet. Über Intelligenzdefekte und Beeinträchtigung der Sinnesfunktionen war bei den Angehörigen nichts in Erfahrung zu bringen. Blutsverwandtschaft fand sich nicht in der Aszendens. Die Mutter der Kinder hat keine Fehl- und Totgeburten durchgemacht. Die Eltern und zwei Geschwister der Zwillinge (Vater: 44 Jahre, Mutter 42 Jahre, Schwester: 17 Jahre, Bruder: 6 Jahre alt) leben und sind gesund, sie lassen weder in Körperform und -größe, noch in intellektueller oder psychischer Hinsicht Abweichungen von der Norm erkennen. Die Wa.R. der Mutter ist negativ.

Die Vorgeschichte des Zwillingspaares selbst konnte uns durch die Mutter und deren Schwester in fast lückenlosen Umrissen gegeben werden, in einzelnen Punkten noch ergänzt durch ärztliche Beobachtungen und Befundberichte. Die Schwangerschaft verlief völlig ungestört, ohne ärztliche Hilfeleistung. Die Geburt war rechtzeitig, spontan, von normaler Dauer. Die Zwillinge folgten einander in einviertelstündi-

[1] Mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft.

gem Zwischenraum, Paarling I in Steiß-, Paarling II in Kopflage. Das erstgeborene Kind wies ein Körpergewicht von 3100 g, das zweitgeborene von 2600 g auf. Bei dem älteren Paarling bestand nach der Geburt kurzdauernde Asphyxie, Krämpfe wurden nicht beobachtet. Im Aussehen der Zwillinge fand sich von Anfang an keinerlei Ähnlichkeit. Wesentliche Unterschiede der Körperlänge, die nicht gemessen wurde, lehnen die Angehörigen ab. Bei Paarling I fiel aber gleich nach der Geburt ein „sonderbar großer" Kopf auf.

Umwelteinflüsse und Ernährung waren gleich. Beide Kinder bekamen bis zu einem halben Jahr Brustnahrung mit Beifütterung von Milchschleimmischung. Frühzeitig wurden Obst und Gemüse zugegeben. Außer exsudativen Erscheinungen bei Paarling I und einem Darmkatarrh bei Paarling II verlief die erste Lebenszeit ohne Störungen. Die Zwillinge zeigten während des Säuglingsalters gutes Gedeihen in körperlicher und geistiger Beziehung. Die erste Dentition setzte bei beiden gleich und in normalem Alter ein. Die statische Entwicklung wies geringe zeitliche Differenzen auf: Erstes Sitzen: Paarling I mit 9 Monaten, Paarling II mit 8 Monaten; erstes Stehen: Paarling I mit 12—14 Monaten, Paarling II mit 10 Monaten; frei gehen: Paarling I mit 16 Monaten, Paarling II mit 13 Monaten. Während nach mehrfach gestellten Fragen bei Paarling II das Auftreten von englischer Krankheit im Säuglingsalter abgelehnt wurde, betonte die Mutter bei Erhebung der Vorgeschichte ausdrücklich, daß bei dem erstgeborenen Zwilling im 2. und 3. Lebensvierteljahr deutliche rachitische Zeichen eingesetzt hätten: ausgesprochene Schädelweichheit mit einer abnorm weiten großen Fontanelle. Das Kind erhielt mit mehreren kurzen Unterbrechungen vom 6. Monat bis zum 6. Lebensjahr auf ärztliche Verordnung Lebertran.

Etwa im Alter von 10 bis 12 Monaten fiel bei Paarling I beträchtliche Zunahme des Schädelumfanges, Verkrümmung der Wirbelsäule, Vergrößerung des an sich schon vorgetriebenen Leibes und ein Nabelbruch auf. Über das Längenwachstum der Zwillinge erfuhren wir, daß die Größenzunahme bei beiden zunächst stetig vor sich ging und keine in die Augen fallenden Unterschiede aufwies, was wir nach einem uns zur Verfügung gestellten, aus dem Kleinkindesalter stammenden Lichtbild, bestätigen können.

Im Anschluß an eine mit $2^1/_2$ Jahren durchgemachte Wundrose bemerkten die Eltern bei dem zuerst geborenen Paarling das, vor allem im Gegensatz zu der sich normal weiterentwickelnden Zwillingsschwester, allmählich immer stärker in Erscheinung tretende Zurückbleiben des Längenwachstums. Ein völliger Stillstand der Größenentwicklung wird von den Angehörigen, die uns sehr genaue Angaben machen konnten, auf das 6. bis 7. Lebensjahr verlegt.

Außer gehäuften katarrhalischen Infekten, Bronchialkatarrh, Masern und Mumps machten die Zwillinge keine Erkrankungen durch. Sprach-

störungen wurden nicht beobachtet, die geistige Entwicklung verlief völlig ungestört, die Schulleistungen der Kinder waren gleich gut und überragten in den meisten Fächern bei weitem den Klassendurchschnitt. Wesensart und Charakter zeigten aber fast gegensätzliches Verhalten. Die jüngere Schwester wird als liebenswürdige, heitere, anschlußbereite, sehr lebhafte und unternehmungslustige Natur geschildert; die ältere als still, ernst, gedrückt und ängstlich, anhänglich gegen Erwachsene, aber scheu vor Kindern, deren Spott sie wegen ihrer Verunstaltung fürchtet.

Paarling II Paarling I
Abb. 1.

Da von dem in der Körpergröße sehr rückständigen Kinde Beschwerden verschiedenster Art, die früher schon leichteren Grades bestanden hatten, in allmählich sich verstärkendem Maße geäußert wurden, holten die Eltern den Rat der medizinischen Universitätspoliklinik Frankfurt a. M. ein. Von dort wurden uns die Mädchen zur Zwillingsuntersuchung zugeschickt. Für die Überweisung des Falles möchten wir dem Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik Frankfurt a. M., Herrn Prof. *Gänßlen* auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

Das Kind klagte viel über Rückenschmerzen und Behinderung der Beweglichkeit der meisten Gelenke. Die Störungen traten besonders stark in Erscheinung beim Bücken, beim Treppensteigen, beim Versuch, die Arme bis zur Horizontale zu heben und beim Kauen fester Speisen. Schon bei leichter körperlicher Anstrengung setzte Kurzatmigkeit ein. Es bestand ferner rasche Ermüdbarkeit, häufiger Schwindel, Kopfschmerz vorwiegend über den Augen, Nachlassen des Sehens und vorübergehende mäßige Hörstörung, ohne daß je Zeichen eines entzündlichen Ohrprozesses vorgelegen hatten.

Die von uns im August 1935 erstmalig durchgeführte Untersuchung der beiden Kinder deckte bei dem älteren mannigfache Fehlbildungen

auf. Während es sich bei Paarling II um ein schlankgliedriges, an Länge und Gewicht dem Alter entsprechendes Mädchen handelt, erweckt Paarling I den Eindruck eines 6—7jährigen Kindes; die beigefügte Abb. 1 zeigt den fast grotesk anmutenden Größenunterschied der beiden Zwillinge. Bei der jüngeren Schwester beträgt die Körperlänge 150,5 cm, das Körpergewicht 38,3 kg, bei der älteren dagegen steht die Gesamtgröße mit 111,3 cm um rund 36 cm hinter dem Längensoll zurück und entspricht ebenso wie das Körpergewicht von 20,4 kg den *Camerer*schen Durchschnittszahlen der Altersklasse für 6—7jährige Mädchen. Der Eindruck des disproportionierten Zwergwuchses wird hervorgerufen durch einen im Verhältnis zu dem kleinen gedrungenen Rumpf und den kurzen Extremitäten auffallend großen, massig gestalteten, den Schultern dicht aufsitzenden Schädel.

Auf Wiedergabe des genauen Ähnlichkeitsbefundes kann bei diesen in allen morphologischen Merkmalen deutlich verschiedenen Zwillingsschwestern verzichtet werden. Die Gegenüberstellung einzelner anthropometrischer Maße erfolgt in tabellarischer Darstellung:

	Paarling I cm	Paarling II cm
Körpergröße	111,3	150,5
Höhe des oberen Sternalrandes über dem Boden	88,9	123,6
Höhe des vorderen Darmbeinstachels über dem Boden	66,2	90,1
Höhe des oberen Symphysenrandes über dem Boden	57,2	77,0
Sitzhöhe	57,0	79,5
Ganze Armlänge rechts	44,3	69,3
Breite zwischen Akromien	22,8	34,3
Breite zwischen Darmbeinkämmen	19,9	29,7
Sagittaler Brustdurchmesser	13,0	15,8
Umfang der Brust bei ruhigem Atmen	53,0	75,0
Umfang der Brust bei Inspiration	54,1	77,3
Umfang der Brust bei Exspiration	52,1	70,0
Bauchumfang	58,7	68,2
Horizontalumfang des Kopfes	54,7	52,5
Größte Länge des Kopfes	17,6	16,5
Größte Breite des Kopfes	15,3	14,4
Kleinste Stirnbreite	11,5	11,1
Jochbogenbreite	12,8	12,1
Unterkieferwinkelbreite	10,1	9,2
Morphologische Gesichtshöhe	10,0	10,4
Physiognomische Gesichtshöhe	16,3	16,8

Da die körperliche Untersuchung der jüngeren Zwillingsschwester, außer einer rechts etwas tiefer stehenden, aber sonst in Form, Größe, Art und Ausdehnung der Pigmentierung des Warzenhofes beiderseits gleich entwickelten Brustdrüse und einer unverhältnismäßig langen Ausbildung der an sich nicht verdickten oder verunstalteten kleinen Labien, keinen pathologischen Befund aufwies, sollen sich die folgenden Ausführungen lediglich auf Wiedergabe unserer Beobachtungen bei dem älteren Paarling erstrecken.

Die nächste Abbildung (Nr. 2) veranschaulicht die Verunstaltung des Körpers in besonders eindrucksvoller Weise. Infolge des untersetzten Gesamthabitus wirkt der relativ und absolut zu große Schädel ausgesprochen hydrocephalisch. Bemerkenswert ist die auf beiden Seiten gleich stark in Erscheinung tretende Ausbuchtung der Scheitelbeine, in geringerem Grade auch der Schläfenbeinschuppen. Die kräftig ausgebildeten Processus mastoidei springen weit vor. Das Hinterhaupt ist stark gewölbt. Die Linea nuchae superior stellt sich als leicht erhabene Knochenleiste

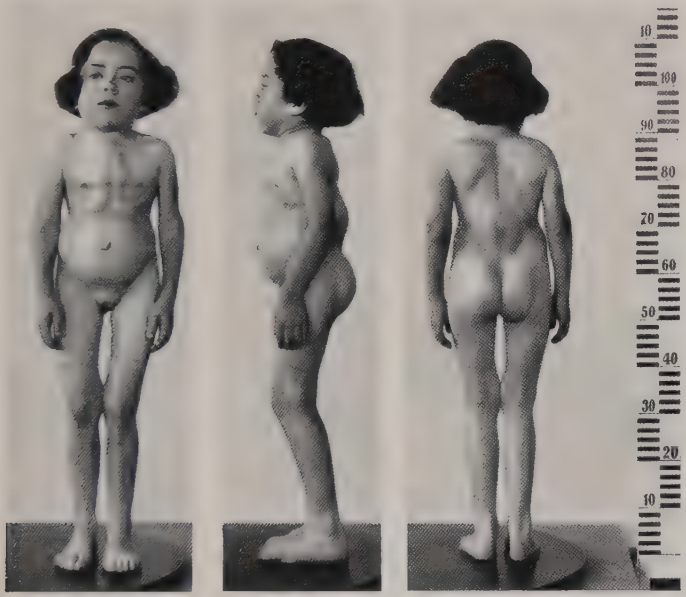


Abb. 2. Paarling I.

dar. An der Lambdanaht tastet man kleine höckerige Unebenheiten; der Verlauf der übrigen Schädelnähte ist durch Palpation nicht zu verfolgen. Nahtdehiszenzen sind nicht fühlbar. Stärkere Asymmetrien des knöchernen Schädels fehlen. Es besteht weder Schettern noch Druckschmerz der Nervenaustrittspunkte.

Die Kopfbehaarung erscheint ungewöhnlich reichlich, sie zeigt so starkes Wachstum, daß zeitweilig Haarsträhnen herausgeschnitten werden müssen; sie ist von rötlichbraunem Farbton (Nr. II und III der Haarfarbentafel nach *Fischer-Saller*), an den Enden leicht weitwellig. Die Haare sind stumpf, aber nicht von trockener oder spröder Beschaffenheit. Das Einzelhaar fühlt sich fest und dick an. Im Vergleich zur starken Kopfbehaarung sind die Augenbrauen schwach entwickelt. Der Gesichtsschädel selbst ist breit, grobknochig, in den unteren Abschnitten besonders plump gestaltet. Die mittelhohe Stirn zeigt normale Wölbung, stärkere

Ausprägung der Tubera frontalia und erweiterte Venenzeichnung sind nicht erkennbar. Der obere und untere Rand der Augenhöhlen springen wenig hervor, es fehlt fast jede Andeutung des Arcus superciliaris. Die Jochbeine sind kräftig entwickelt, die Jochbögen heben sich plastisch ab. Die plumpe, breite Nase mit der leicht eingesunkenen Wurzel und die wulstig aufgeworfenen Lippen gestalten zusammen mit der steil ansteigenden Stirne die Profilebene etwas flach. Die verdickte fleischige Zunge mit zerklüfteter Oberfläche erscheint nicht in der meist leicht geöffneten Mundspalte. Die Kieferknochen sind groß, verdickt und schwer, der Gaumen wird durch die breiten Alveolarfortsätze deutlich eingeengt. Das Gebiß ist unvollständig, teilweise cariös und weist deutliche Stellungsanomalien auf. Ferner findet sich ausgesprochener Hypertelorismus, leichte Epikanthusbildung beiderseits (links stärker als rechts) und linksseitiger Strabismus convergens. Die Lidachsen zeigen horizontalen Verlauf. An den Augen fällt bei runden, gleich weiten und prompt reagierenden Pupillen eine gleichmäßige und leichte Trübung beider Hornhäute auf.

Spezialärztlicher Befund der Universitäts-Augenklinik Frankfurt a. M.:

„Beide Augen sind reizlos und zeigen bis auf die zu schildernden Hornhautveränderungen regelrechten Befund.

Die Hornhäute zeigen beiderseits glatte Oberfläche und regelmäßiges Epithel. In den tieferen Schichten der Hornhaut verstreut zahlreiche kleinfleckige Trübungen, die teils die Gestalt von kleinen Punkten, teils von etwas größeren Fleckchen besitzen. Stellenweise sind diese Fleckchen zu netzartigen Gebilden verbunden. Die Veränderungen nehmen das ganze Gebiet des Hornhautparenchyms ein.

Die Bestimmung der Brechkraft ergibt beiderseits eine Übersichtigkeit (Hypermetropie) von 7 dptr.

Die Sehschärfe beträgt R/L mit $+5{,}0$ dptr $= 5/7 — 5/5$ und in der Nähe Nieden 1."

(Eine ausführliche Veröffentlichung des Befundes erfolgt in den Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde.)

Infolge der starken Ausbuchtung der Schläfenbeine kommen die Ohren ziemlich tief zu stehen. Die Ohrmuscheln zeigen schrägen Ansatz, sind ebenso wie die Ohrläppchen wohl geformt und von normaler Größe. Wesentliche Beeinträchtigung des Hörvermögens bestand zur Zeit unserer Untersuchung nicht.

Spezialärztlicher Befund der Universitäts-Ohrenklinik Frankfurt a. M.: „In beiden Gehörgängen Cerumen obt. Nach Ausspülen Trommelfell beiderseits stark retrahiert, im oberen Abschnitt leicht gerötet. Die Cochleauntersuchung ergibt beiderseits normales Gehör für Flüster- und Unterhaltungssprache. Es findet sich lediglich eine ganz geringgradige Einengung der unteren und oberen Tongrenze links. Diese Erscheinung ist auf einen Kontraktionszustand des Musculus tensor tymp. zurückzuführen. Innenohr o. B."

Der Thorax weist hochgradige Verunstaltung auf, er ist besonders in seinen seitlichen Abschnitten und in der unteren Brustbeingegend erheblich eingesunken. Die Einbuchtung des Sternums beginnt bereits in Höhe der Ansatzstelle der 3. Rippe und vertieft sich stark bei der deutlich stridorösen Charakter aufweisenden Inspiration. Die Atemexkursionen sind auffallend gering. Die Rippen fühlen sich derb an, zeigen weder Auftreibung noch Defektbildung, doch sieht man an den Stellen, die der Knochenknorpelgrenze entsprechen, eine Abknickung. Sie heben sich besonders in ihrem vorderen und seitlichen Verlauf mit scharf begrenzten Konturen hervor und setzen unter Bildung eines leistenartigen Vorsprunges am deformierten Sternum an. Die Supra- und Infraclaviculargruben erscheinen beiderseits klein und flach, die kurzen, deutlich palpablen Schlüsselbeine passen sich der schmalen gedrungenen Thoraxform durch starke Biegung an. Die sternalen Gelenkenden sind wenig verdickt, die akromialen hingegen kolbenförmig aufgetrieben.

Die Seitenansicht des Körpers zeigt in besonders augenfälliger Weise nicht nur die hochgradige Verbiegung der Wirbelsäule, sondern auch den stark sich vorwölbenden Leib mit dem herausdrängenden Nabelbruch. Die Gibbusbildung ist am ausgeprägtesten in Höhe der oberen Lendenwirbelsäule. Während Druck auf das Knochensystem im allgemeinen das Kind nicht zu Klagen veranlaßt, werden beim Beklopfen der Dornfortsätze der unteren Brust- und der oberen Lendenwirbel sofort Schmerzen angegeben. Typischer Stauchungsschmerz besteht nicht. Da bei späteren Untersuchungen nur geringfügige Beschwerden geäußert werden, sind die Angaben des anfänglich scheuen und ängstlichen Kindes nicht mit Sicherheit zu verwerten.

Die Verunstaltung der Extremitäten findet sich in ganz symmetrischer Weise ausgeprägt und betrifft vorwiegend die gelenknahen Abschnitte. Obere und untere Gliedmaßen stehen in ausgesprochener Beugehaltung. Die Schultergegenden lassen die normale Wölbung vermissen. Die im Ellenbogengelenk nicht völlig streckbaren Arme reichen bei dem stehenden Kinde bis etwa zur Hälfte des Oberschenkels. Die distalen Enden der Unterarmknochen sind mäßig aufgetrieben und verdickt. Die leicht ulnarwärts abgebogenen Hände weisen kurze, breite, fast tatzenförmige Gestalt auf. Die Finger sind plump, mit Ausnahme des Daumens stehen die Endphalangen in leichter Beugekontraktur zu den Mittelgliedern. Beide Kleinfinger sind geringen Grades radialwärts gekrümmt. Ein Vergleich der einzelnen Phalangen miteinander zeigt keine Abweichungen der Längenproportionen. An den breiten und kurzen Fingernägeln fällt leichte, uhrglasförmige Wölbung auf.

Beide Oberschenkelknochen sind nach außen konvex gekrümmt. Es besteht Genua-valga- und Knickplattfußbildung mittleren Grades.

Die Funktionsprüfung der Gelenke ergibt an den oberen und unteren Extremitäten ein nahezu übereinstimmendes, nur graduell leicht

unterschiedliches Bild von der Art einer erheblichen Einschränkung der gesamten aktiven und passiven Beweglichkeit. Schmerzen in den Gelenken werden weder spontan noch bei funktioneller Beanspruchung geäußert. In den Schultergelenken ist die Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit nach allen Richtungen sehr ausgeprägt. Hebung der Arme bis zur Horizontale stößt auf große Schwierigkeiten, sie ist verbunden mit Auswärtsdrehung und Mitgehen der Schulterblätter, begleitet von deutlichem Knirschen. Rotationsbewegungen bei fixierter Scapula sind fast unmöglich. Streckung im Ellenbogengelenk ist aktiv und passiv nicht ausführbar, auch völlige Beugung gelingt nicht. Am Handgelenk tritt die Erschwerung der Pronation und Supination besonders auffällig zutage, auch die Beweglichkeit in den Metacarpophalangealgelenken ist deutlich behindert. In den Interphalangealgelenken gelingt der Versuch der Beugung vollkommen; Streckung der Fingerglieder ist aktiv nicht, passiv aber ohne Schwierigkeit möglich. In den Hüftgelenken ist außer verminderter Streckungsfähigkeit Einschränkung der Abduktion und Rotation vorhanden. Beide Knie werden gebeugt gehalten, sie sind aktiv und passiv nicht völlig durchdrückbar. Der Gang des Kindes ist steif, langsam und etwas schleppend.

Auch der Kopf ist nicht frei beweglich. Streckung und Beugung zeigt zwar nur geringe Behinderung. Beim Versuch der Drehung des Kopfes folgt der Oberkörper. An den Kiefergelenken finden sich gleichfalls Störungen funktioneller Art. Der Mund kann nicht maximal geöffnet werden. Kauen fester Speisen stößt auf Schwierigkeiten.

Die Haut des Kindes ist zart, normal durchblutet, im Gesicht von rosiger Farbe, übersät mit großfleckigen Epheliden, am Körper blaß, etwas trocken, leicht schilfernd. Die vorderen Brustabschnitte weisen stark geschlängelte und erweiterte Venenzeichnung auf. Außer einer auffallend reichen Extremitätenbehaarung findet sich eine an Länge, Dichte und Ausdehnung ungewöhnlich starke, mittelbraune Lanugobehaarung, die an Intensität abnehmend, sich von der Schulterwölbung bis zum unteren Ende der Brustwirbelsäule erstreckt. Das Fettpolster ist sehr spärlich, die Muskulatur dürftig entwickelt, der Muskeltonus herabgesetzt, die grobe Kraft gering entwickelt. Funktionsausfälle einzelner Muskeln, Lähmungen und ausgesprochene Atrophien sind nicht nachweisbar.

Der Hals ist kurz und gedrungen, die Schilddrüse klein, eben fühlbar. An beiden Kieferwinkeln finden sich bohnengroße, nicht druckempfindliche Drüsenschwellungen. Der Rachen ist blaß und reizlos. Die mäßig vergrößerten Tonsillen zeigen zerklüftete Oberfläche. Die Lungengrenzen sind schwach verschieblich, der Klopfschall scheint, soweit bei der Thoraxdeformierung verwertbar, normal, beiderseits gleich laut, das Atemgeräusch rein. Die Untersuchung des Herzens ergibt keine Verbreiterung der Grenzen, die Töne sind rein, die Tätigkeit beschleunigt; deutliche

respiratorische Arhythmie, Aschner positiv. Der Puls ist kräftig, beschleunigt, weist 100 Schläge in der Minute auf. Der Blutdruck beträgt 95/70 mm Hg. Das große, vorgewölbte, nicht gespannte Abdomen zeigt dünne, schlaffe Bauchdecken, geringe Rectusdiastase, einen etwa walnußgroßen Nabelbruch. Die Leber überragt den Rippenbogen um ein Qu.F. Die Milz ist deutlich tastbar. Die äußeren Genitalien bieten keine Abweichungen von der Norm, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane hat noch nicht eingesetzt.

Die Untersuchung des Nervensystems läßt keinen krankhaften Befund erkennen. Die Sehnenreflexe sind lebhaft, rechts und links in gleicher Stärke auslösbar, Babinski negativ, Facialis negativ. Die Dermographie ist schwach ausgebildet und von kurzer Dauer. Die Prüfung der Sensibilität bietet für sämtliche Qualitäten nichts abnormes.

Der Urin ist klar, sauer und zeigt negative Eiweiß-, Zucker-, Urobilinogen-, Indican,- und Nitritreaktion. Im Sediment finden sich reichlich Epithelien, vereinzelt Leukocyten.

Die Blutuntersuchung ergibt folgende Werte:

Hämoglobin 13,2 g-% = 88%	Jugendformen 0,5%
Erythrocyten 4 700 000	Lymphocyten 46,0%
Leukocyten 9 700	Monocyten 2,5%
Blutausstrich: Segmentkernige 44,0%	Basophile 6,0%
Stabkernige 0,5%	Plasmazellen 0,5%

Blutgruppe A (β), Blutfaktor: N. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit beträgt 7,5 mm nach *Westergreen*. Wa.R. und Meinicke-Tr.-Reaktion sind negativ. Alt-Tb. 1:100 i.c. weist flüchtige Stichreaktion auf. Kalk- und Phosphorbestimmung im Blutserum ergibt normale Werte (Kalk: 9,8 mg-%, anorganische Phosphate 3,0 mg-%, organische Phosphate 5,2 mg-%).

Das Elektrokardiogramm zeigt eine Sinustachykardie mit normalem Erregungsablauf. Die Bestimmung des Grundumsatzes ergibt keine Abweichungen vom normalen Wert.

Bei der kapillarmikroskopischen Untersuchung finden sich Neuroseformen.

Das anfänglich scheue, ängstliche und mißtrauische Mädchen macht einen verschlossenen, etwas stumpfen Eindruck. Es zeigt wenig Bewegungslust, da auch leichte körperliche Anstrengung sofort starke Kurzatmigkeit zur Folge hat. Die Stimmungslage ist meist ernst und gedrückt, das Kind leidet sehr unter der Kleinwüchsigkeit. Im weiteren Verlauf unserer Beobachtung erweist es sich als gleichmäßig freundlich, bescheiden, gutartig, sehr zutraulich und anhänglich. Es zeigt großes Interesse für seine Umgebung, gibt prompte, schlagfertige und völlig sinngemäße Antworten. Außer den Schularbeiten beschäftigt es sich am liebsten mit Lesen von Naturbeschreibungen. Irgendwelche Funktionsausfälle auf geistigem Gebiet sind nicht nachweisbar. Das

Kind verfügt im Gegenteil über ein im Vergleich zu seinem Lebensalter und der Herkunft (wächst in einem Rhöndorf als Tochter eines Waldarbeiters auf) über ein erstaunlich gutes Schul- und Allgemeinwissen.

Die Röntgenuntersuchung des gesamten Skeletsystems, die vom Röntgeninstitut der chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. in dankenswerter Weise ausgeführt wurde, deckte beachtenswerte Befunde

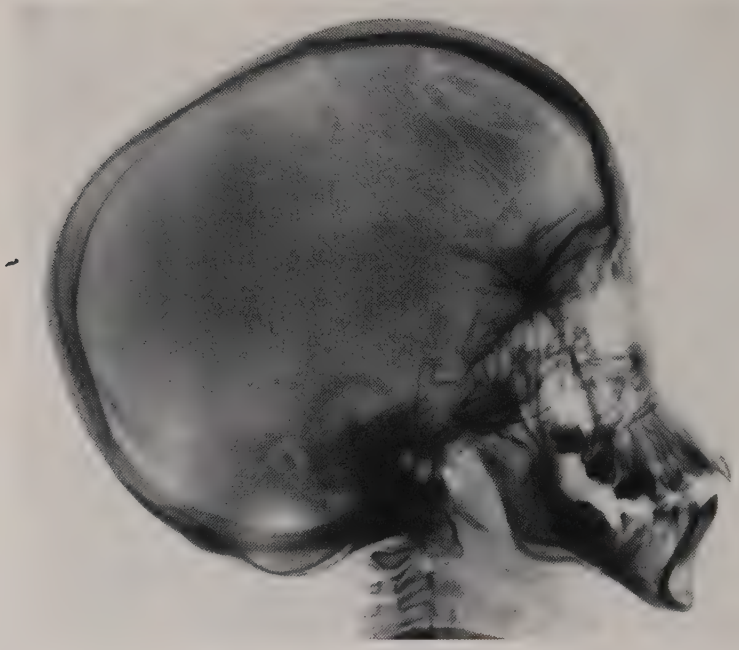


Abb. 3. Seitliche Aufnahme des Schädels.

auf. Die einzelnen Röntgenaufnahmen sollen zum Teil an Hand von Abbildungen kurz besprochen werden.

Die Sagittalaufnahme des Schädels weist keine Veränderungen auf. Die seitliche Darstellung (Abb. 3) zeigt eine kleine, aber scharf begrenzte Sella turcica. Die Processus clinoidei post. sind etwas kurz und plump gestaltet, die Processus clinoidei ant. verkümmert und von atrophischer Knochenstruktur. Im Bereich der vorderen, mittleren und hinteren Schädelgrube fehlen pathologische Veränderungen. Im vorderen Teil des Stirnbeins findet sich ziemlich ausgeprägte, stark verzweigte Gefäßzeichnung. Nahtdiastasen oder Vermehrung der Impressiones digitatae sind nicht vorhanden. Die Konvexität des Schädeldaches zeigt weder in der Konfiguration noch in der Struktur Abweichungen vom normalen Verhalten. Im Bereich der Epiphyse erkennt man mehrere kalkdichte Schattenfleckchen.

Abb. 4. Aufnahme des Rumpfskelets.

Die Spezialaufnahme der Mandibulargelenke läßt Verdichtungen der Struktur und kappenförmige Auftreibungen der Gelenkenden erkennen.

Die Röntgenuntersuchung des Rumpfskelets (Abb. 4) zeigt eine deutliche Knickbildung der Wirbelsäule nach links in Höhe des 12. Brust-, des

1., 2. und 3. Lendenwirbels. Die Zwischenrippenräume sind eng und ungleichmäßig, die einzelnen Rippen von unterschiedlicher Breite und Form. Besonders die unteren Rippen erscheinen beiderseits bandförmig

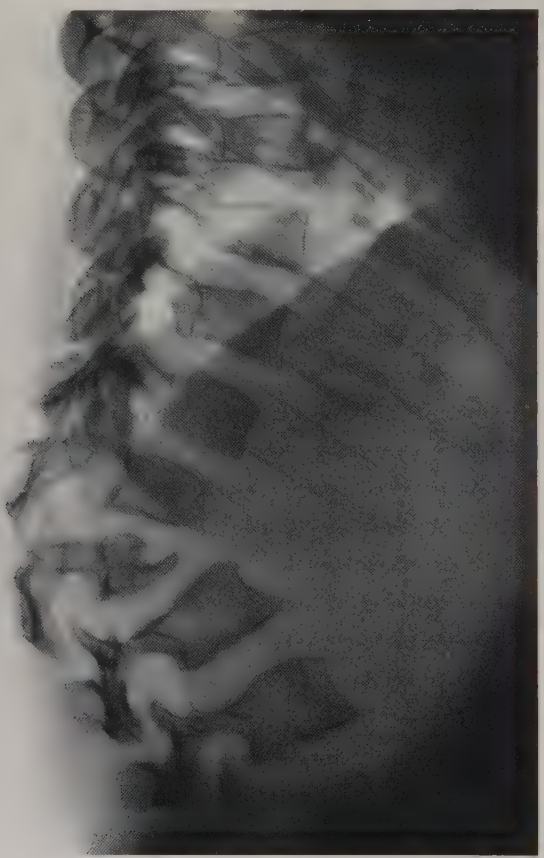
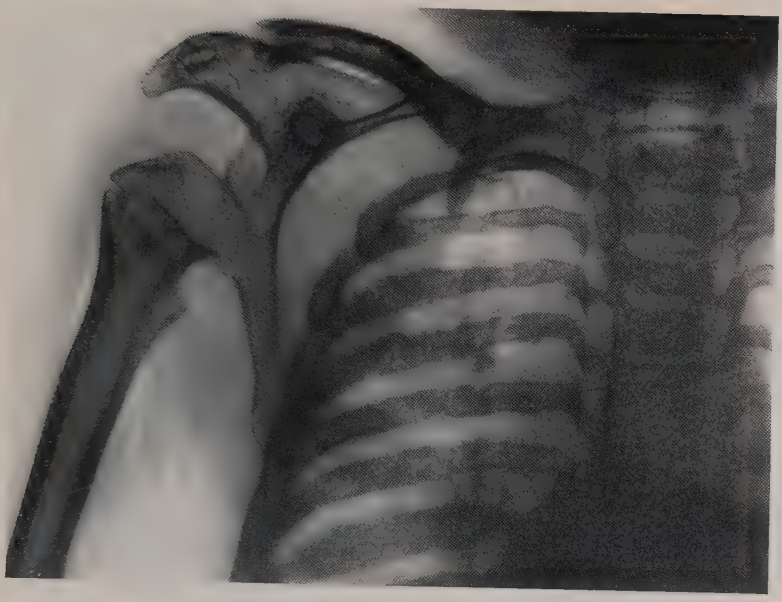


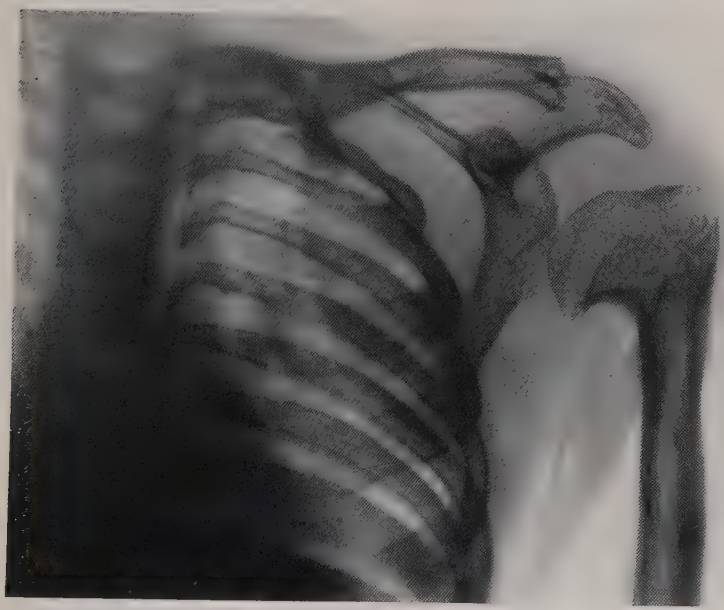
Abb. 5. Seitliche Aufnahme des unteren Wirbelsäulenabschnittes.

verbreitert und winklig abgeknickt. Die Halswirbelkörper sind klein und flach gestaltet.

Die seitliche Aufnahme des unteren Wirbelsäulenabschnittes (Abb. 5) weist deutliche spitzwinklige Gibbusbildung der oberen Lendenwirbelsäule auf. Man erkennt, daß der 1., 2. und 3. Lendenwirbel einen gemeinsamen Keil bilden und daß diese Wirbel erhebliche Abweichungen von der normalen Form bieten. Der 1. Lendenwirbel ist nach vorn verschmälert, der 2. weist die stärkste Formveränderung auf, er erscheint schmal, der vordere und obere Teil fehlt und die Grundplatte zeigt vorn die Gestalt eines ziemlich breiten Sporns. Der 3. Lendenwirbel erscheint



a



b

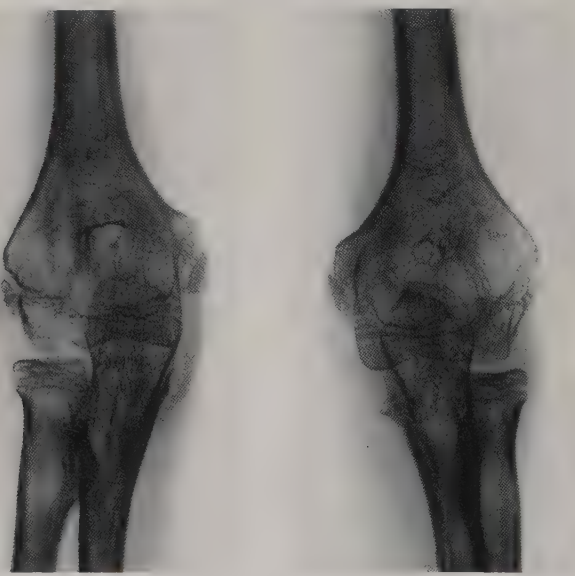
Abb. 6 a u. b. Rechtes und linkes Schultergelenk.

schräg gestellt, in seiner Deckplatte etwas abgeflacht und in seiner Grundplatte spitz zulaufend. Die Zwischenwirbelscheiben sind im Bereich

der veränderten Wirbelkörper ziemlich breit. Die Knochenstruktur der Lendenwirbel erscheint auffallend zart, die Randbegrenzung scharf.

Da im Bereich der übrigen Wirbelsäulenabschnitte keine gröberen Veränderungen nachgewiesen werden konnten, wird auf Wiedergabe der seitlichen Aufnahme der Gesamtwirbelsäule verzichtet. Überzählige Wirbel sind nicht vorhanden.

Die röntgenologische Darstellung des Extremitätenskelets ergibt trotz der Vielgestaltigkeit des Bildes Ähnlichkeit der Befunde. Die langen



a b

Abb. 7 a u. b. Röntgenaufnahme der Ellbogengelenke.

Röhrenknochen sind frei von stärkeren Verbiegungen, die Struktur der Diaphysen ist nicht wesentlich verändert. Die Deformierungen betreffen in symmetrischer Weise, mit geringen graduellen Unterschieden, vorwiegend die Gelenkenden: Verdichtungen der Knochenstruktur kombinieren sich mit Aufhellungsherden und Sklerosierung der Epiphysenlinien.

Die Röntgenaufnahmen der Schultern (Abb. 6) zeigen beiderseits eine deutliche Verbildung des Oberarmkopfes, rechts in stärkerem Grade als links, der Humeruskopf ist plump, abgeflacht, hakenförmig gestaltet, die Epiphysenlinie ist rechts stärker verknöchert als links. Im Bereich des Gelenkkopfes, besonders des Tuberculum majus weist die Knochenzeichnung Unregelmäßigkeiten und Verdichtungen auf. Die Schulterblätter sind von kompakter Struktur, Akromien und Proc. coracoidei plump und aufgetrieben.

Die Röntgenaufnahmen der Ellenbogengelenke (Abb. 7) zeigen Auftreibung und plumpe Gestaltung der proximalen Radiusabschnitte. Neben Verdichtung der Struktur sind auch hier wiederum einzelne rundliche Aufhellungsbezirke im Knochen erkennbar.

Die Übersichtsaufnahmen beider Hände (Abb. 8) ergeben deutliche Formveränderungen von Radius und Ulna. Die distalen Enden erscheinen

Abb. 8. Röntgenaufnahme beider Hände.

plump und aufgetrieben, die Epiphysenlinien schräg gestellt und teilweise verknöchert. Die Handwurzelknochen sind sämtlich vorhanden, aber auffällig klein und etwas unregelmäßig in der Form. Die Metacarpen und die Phalangen erscheinen plump und kurz, aber ohne gröbere Anomalien.

Im Bereich der Hüftgelenke (Abb. 9) finden sich deutliche Veränderungen, im Kern des Oberschenkelkopfes rechts in stärkerem Grade als links. Hier sieht man die Kopfkappe etwas abgeflacht und unter der Oberfläche eine Reihe länglicher Aufhellungsbezirke im Knochen, deren Randbegrenzung unscharf erscheint. Die Kerne der Trochanteren sind beiderseits gleichmäßig ausgebildet.

Abb. 10 zeigt beide Knie gleichmäßig dargestellt. Die Sklerosierung der Epiphysenlinien ist besonders auffällig. In der Umgebung der Epiphysen finden sich beiderseits im Knochen eine Anzahl dichter, breiter Sklerosierungslinien.

Auf den Übersichtsaufnahmen beider Füße erkennt man plumpe, kurze Zehenbildung, die Mittelfußknochen sind sämtlich vorhanden, von zarter Struktur, ohne Unterschiede zwischen rechts und links.

Die Röntgenaufnahme der Lunge zeigt in beiden Hilusgegenden eine nach außen konvexe, etwa mandelkerngroße Verschattung, die herznahen Lungenabschnitte weisen Vermehrung und Verdichtung der Streifenzeichnung auf. Die Zwerchfellrippenwinkel sind frei; durch das auf

Abb. 9. Röntgenaufnahme beider Hüftgelenke.

beiden Seiten hochstehende Zwerchfell ist das Herz quer gelagert. Die Durchleuchtung ergibt gleichmäßige, helle Lungenfelder, gut bewegliche Zwerchfelle. Die Herzform ist nicht pathologisch verändert, das Mediastinum o. B.

Beurteilung: Hilusdrüsenvergrößerung beiderseits. Die Verdichtung der Zeichnung in den unteren Lungenabschnitten ist wohl vorwiegend bedingt durch Kompression infolge der erheblichen Thoraxdeformität.

Im Laufe von reichlich $1^1/_2$ Jahren haben wir die Zwillinge mehrfach zur Nachuntersuchung einbestellt. Der Unterschied in der körperlichen

Entwicklung hat sich in der Zwischenzeit noch vergrößert. Während bei der letzten Beobachtung im März 1937 Paarling II eine Gesamtlänge von 154,5 cm und ein Gewicht von 51,8 kg darbot, zeigten die Maße bei Paarling I nur geringgradige Veränderungen gegenüber dem ersten Befund. Die Körpergröße beträgt zur Zeit 112,6 cm, das Körpergewicht 21,9 kg. Der Schädelumfang hat nicht zugenommen. Vorübergehend ist ein Versuch mit Thyreoidin „Merck" gemacht worden (4 Wochen lang 2—3mal täglich 0,1). Da das Kind aber Klagen äußerte über starken

Abb. 10. Röntgenaufnahme beider Kniegelenke.

Schwindel, Kopfweh, Neigung zu Durchfall, das Gewicht auf 19,6 kg fiel, setzten wir das Medikament ab mit dem Erfolg, daß die Beschwerden ziemlich schlagartig nachließen und der Gewichtsverlust binnen weniger Wochen aufgeholt wurde. Bei der jüngeren Schwester sind die ersten Menses im Alter von $14^2/_{12}$ Jahren eingetreten, bei der älteren hat die Menarche noch nicht eingesetzt. Sekundäre Geschlechtsmerkmale sind nicht vorhanden. Der Hornhautbefund ist gleich geblieben, die Deformierung des Thorax und der Wirbelsäule hat nicht zugenommen. Röntgenkontrolle des gesamten Skeletsystems läßt keine Veränderung gegenüber früheren Aufnahmen erkennen.

Auf Grund eigener Beobachtung und zuverlässiger Angaben der Angehörigen ist das Kind im ganzen besser beweglich, die Neigung zu Spontanbewegungen größer, bei körperlicher Betätigung werden weniger

Klagen über Atemnot geäußert. Die geringere Funktionsbeeinträchtigung der Extremitäten ist wohl lediglich in Zusammenhang zu bringen mit einer regelmäßig durchgeführten intensiven aktiven und passiven Übungstherapie.

Die ausgeprägte Form der „*Hurler*schen Erkrankung", jenes scharf umrissenen, in die große Gruppe der degenerativen Dysostosen hyperplastischer Art hineingehörenden Krankheitsbildes, scheint in der Tat sehr selten vorzukommen und noch seltener erkannt zu werden. Nur über wenige Fälle ist — zum Teil unter ganz verschiedenen Diagnosen — im in- und ausländischen Schrifttum berichtet worden. Es ist daher von Wichtigkeit, diese Veröffentlichungen kurz zu skizzieren. Zunächst seien die beiden aus dem Jahre 1919 stammenden Beobachtungen von *G. Hurler* angeführt:

Fall 1. $4^3/_4$ Jahre alter Knabe, Eltern und 4 Geschwister leben und sind gesund. Geburt normal. Zuerst gutes Gedeihen. Im 3. Lebensmonat fiel die Verbiegung der Wirbelsäule, im 6. Zunahme des Kopfumfanges auf. Verzögerung der Dentition, der statischen und geistigen Entwicklung. Schwerhörigkeit. Im Anschluß an eine im 2. Jahr durchgemachte Pneumonie und Varicellenerkrankung Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Befund: Disproportionierter, fetter Zwerg, großer, kammartig zulaufender Schädel mit starker Venenzeichnung, Knochenvorbuckelungen und Nahtdiastasen, Hypertelorismus, leichte, schleierartige Hornhauttrübungen beiderseits, ohne wesentliche Beeinträchtigung der Sehfunktion. Gesichtsausdruck alt, stumpf. Nase breit, plump, Kiefer massig, Zunge fleischig, Lippen wulstig, kurzer, dicker Hals; Schilddrüse nicht genau zu tasten. Starke Lanugobehaarung und Brauenentwicklung, leichter Schnurrbart, Trichterbrust, spitzwinklige Kyphose der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule. Kurze Gliedmaßen, Gang x-beinig, steif, unbeholfen, Hände tatzenartig, plump, Endglieder der Finger (Daumen ausgenommen) stehen in fixierter Beugestellung zu den Mittelphalangen. Einschränkung der Beweglichkeit vor allem im Schultergelenk. Abdomen groß, mit tiefstehendem Nabel und Nabelbruch, Leber- und Milzvergrößerung. Psychisch und intellektuell sehr rückständig, spricht nicht, wenig Bewegungstrieb. Wa.R. negativ. Pirquet negativ. Verlauf: Auftreten von tuberkulösen Veränderungen (Spina ventosa, rechter Daumen, tbc. Entzündung des rechten Ellenbogengelenkes), allmählich Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Hirndruckerscheinungen, erhebliches Nachlassen des Sehens und Hörens, fortschreitende Verblödung. Exitus letalis mit 7 Jahren. Sektionsbefund: „Enormer Hydrocephalus externus und internus. Multiple Konglomerattuberkel, hochgradige Atrophie der Temporallappen. Die histologische Untersuchung *(Spielmeyer)* der schon makroskopisch in weitester Ausdehnung eigenartig veränderten Hirnsubstanz ergab die typischen Nervenzellveränderungen der juvenilen amaurotischen Idiotie. Die Obduktion bestätigte ferner die Diagnose einer eigenartigen Ossifikationsstörung".

Fall 2. 23 Monate alter Knabe, einziges Kind gesunder Eltern. Geburt spontan, rechtzeitig. Vom 3. Lebensmonat an fiel Schädelvergrößerung auf. Mit $^1/_2$ Jahr Masern, seitdem körperlich und geistig zurückgeblieben. Beginn der statischen Funktionen an der oberen Grenze der Norm. Dentition verzögert. Gehör normal. Mit 1 Jahr bemerkte Mutter die Verkrümmung der Wirbelsäule. Befund: Fettes, breitgebautes Kind mit stumpfem Gesichtsausdruck. Schädel groß, nach vorn gestaut. Nasenwurzel breit, eingezogen. Augenabstand weit. Gleichmäßige Trübung der Hornhäute. Sehvermögen, soweit zu beurteilen, nicht wesentlich beeinträchtigt. Lippen wulstig, Zunge voluminös, Kiefer schwer, Kopfhaar spärlich,

Augenbrauen sehr stark entwickelt, seitliche Gesichtspartien, Stirn und Ohren von zartem Flaum bedeckt, reichliche Lanugobehaarung am Rücken. Cutis laxa. Hals kurz, Schilddrüse nicht vergrößert. Deformierter Thorax. Pectus carinatum, Rosenkranz. Stark gerundete Kyphose der oberen Lendenwirbelsäule. Abdomen groß, palpable Milz. Breite Rectusdiastase, Nabelbruch, beiderseitige Leistenhernie. Gliedmaßen kurz, Hände tatzenartig, breit, plumpe Form, Beweglichkeit der Schultergelenke eingeschränkt. Wa.R. negativ, Pirquet negativ.

Fall 3. (1932 von *Binswanger* beobachtet) 7jähriger Knabe, Blutsverwandtschaft der Eltern. 2 Jahre alte Schwester gesund. Sippe frei von Mißbildungen. Steißlage, schwere Geburt. Sitzen mit 1 Jahr, Gehversuche mit 3 Jahren, kann noch nicht frei laufen. Frühzeitig fiel der große Schädel auf und das Zurückbleiben der geistigen Entwicklung. Fast völlige Taubheit, spricht nicht, stößt unartikulierte Laute aus. Mit 3 Jahren doppelseitige Leistenhernienoperation. Befund: Disproportionierter Zwerg, Gesamtlänge 87 cm (steht mit 28 cm hinter Längensoll zurück). Schädelumfang 54,5 cm (51,0 cm), Skaphocephalus. Nasenwurzel breit, Hypertelorismus beiderseits, schleierartige Hornhauttrübung, Sehleistung nicht wesentlich beeinträchtigt, Nase breit, Lippen wulstig, Kiefer schwer, Zunge groß, fleischig, kurzer, dicker Hals. Leichte fixierte Kyphose der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Abdomen groß, aufgetrieben, Nabelbruch. Extremitäten kurz, plump, Bewegungen der Gelenke stark eingeschränkt. Hände tatzenförmig, Endphalangen der Finger in Kontrakturstellung zu den Mittelgliedern. Psychisch und intellektuell erheblich rückständig.

Fall 4 (1932 von *Ullrich* beobachtet): $1^3/_4$ Jahre alter Knabe. Zweites Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Spontangeburt. In den ersten Lebenstagen stridoröse Atmung. Röntgenbestrahlung wegen Verdacht auf Thymushyperplasie; Besserung der erschwerten Atmung mit $^1/_2$ Jahr; zunächst gut gediehen, erste Dentition rechtzeitig, lief mit $1^3/_4$ Jahren noch nicht. Zunehmende Rückgratverkrümmung. Befund: Plumpes, massig wirkendes Kind, steht mit 74 cm Körperlänge 4 cm hinter der Norm zurück, übertrifft mit einem Gewicht von 13,1 kg den Altersdurchschnitt um 2,9 kg. Kopf groß, Umfang 51 cm (48 cm), hohe Stirn, nach oben gestautes Vorderhaupt. Nasenwurzel sattelförmig, Nase kurz, breit. Schleierartige Hornhauttrübung beiderseits, Sehvermögen erscheint nicht beeinträchtigt. Lippen wulstig, Zunge dick, Hals kurz, Thorax deformiert, Brustbein tief eingezogen. Abdomen groß, Nabelbruch, Milztumor. Beträchtliche Kyphose der oberen Lendenwirbelsäule. Funktion der Schultergelenke eingeschränkt, Hände kurz, plump, tatzenförmig, frei von Kontrakturen. Haut, Behaarung o. B. Geistig sehr zurück. Wa.R. negativ.

Fall 5 (beschrieben 1921 von *Jewesbury* und *Spence* unter der Bezeichnung: „Acrocephaly with other Congenital Deformities"): $5^1/_2$ Jahre alter Knabe, erstes Kind gesunder Eltern, das Kind eines Onkels väterlicherseits, das in frühester Kindheit starb, soll ein ähnliches Erscheinungsbild geboten haben. Geburt des Knaben rechtzeitig, schwer, Zangengeburt. Keine Geburtsverletzungen. Von Anfang an fielen Fingerdeformitäten auf, desgleichen Hornhauttrübungen. Gedieh zunächst gut, keine Krankheiten durchgemacht. Erstes Laufen mit 2 Jahren. Mit 3 Jahren noch keine Sprechversuche, Intelligenz eingeschränkt, aber kein Idiot. Befund: Größe und Gewicht dem Alter entsprechend, Kopf auffallend hoch, Nasenwurzel eingesunken. Exophthalmus, schleierartige Hornhauttrübung. Bewegungsbehinderung der Ellenbogen- und Schultergelenke. Sämtliche Finger stehen in Beugekontraktur. Wa.R. negativ.

Fall 6 (veröffentlicht 1925 von *Putnam* und *Pelkan* mit der Diagnose: „Scaphocephaly with Malformation ef the Skeleton and other Tissues"): Etwa $1^1/_2$ Jahre altes Mädchen. Eltern und 3 Geschwister gesund, Geburt rechtzeitig, normal. 11 Monate gestillt, unregelmäßige Mahlzeiten. Zunächst ungestörtes Gedeihen, statische Funktionen normal, Dentition verzögert. Mit 6 Monaten Adenotomie wegen Atem-

beschwerden, häufig erkältet, Ohrlaufen. Mit 14 Monaten Entwicklungsstillstand. Befund: Untersetzter Habitus, Skaphocephalus (Umfang 50,4 cm), große Fontanelle 4:4 cm. Wimpern, Brauen lang, dicht, feine Behaarung der Oberlippe, ausgedehnte Lanugobildung am Rücken. Strabismus links, Nystagmus, leichte diffuse Trübungen der Corneae. Kurze, breite Nase, Kiefer groß, Zunge dick, fleischig, Hals kurz, Schilddrüse nicht fühlbar. Starke Kyphose der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Sternum vorspringend, deutlicher Harrison. Bauch groß, Leber vergrößert, keine Hernienbildung. Gliedmaßen kurz. Beweglichkeit im Schultergelenk eingeschränkt. Hände plump. Finger gebeugt gehalten. Cutis laxa. Hypotonie der Muskulatur. Psychisch stark rückständig. Wa.R. negativ. Phosphor- und Kalkbestimmung im Blutserum: normale Werte. Wegen Verdacht auf Kretinismus vorübergehend Thyreoidinbehandlung, kein Erfolg.

Über die nächsten Beobachtungen haben 1931 *Helmholz* und *Harrington* berichtet unter dem Titel: „A syndrome charakterized by congenital Clouding of the cornea and by other anomalies".

Fall 7 und 8. Bruder und Schwester, gebracht wegen Wachstumsrückstand und „ungewöhnlichen Aussehens". Eltern körperlich und geistig gesund. Zwei Geschwister vorzeitig geboren, starben nach wenigen Tagen (Ursache unbekannt).

$4^1/_2$ Jahre alter Knabe, Geburt schwer. Angeblich zunächst keine körperlichen Auffälligkeiten. Statische Funktionen normal. Häufige katarrhalische Infekte. Befund: Zwerghafter Körperbau, Schädelumfang vergrößert (54,5 cm), starke Venenzeichnung an Stirn und Schläfe. Nase breit, kurz. Lippen dick. Exophthalmus, diffuse Hornhauttrübung beiderseits. Harrison positiv, Rosenkranz positiv. Ausgesprochene Kyphose der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule. Abdomen groß, Nabelbruch, Hydrocele. Kurze Extremitäten. Bewegungseinschränkung an Armen und Beinen. Hände plump, Finger in Beugekontraktur. Psychisch und geistig weit zurück. Hört schlecht, spricht nicht. Wa.R. negativ, Pirquet negativ. Calciumbestimmung im Blutserum: 11,5 mg-%.

17 Monate alte Schwester des vorigen Falles: Geburt normal, rechtzeitig. Mit 4 Monaten angeblich aufgehört zu wachsen. Schlief auffallend viel. Kopf nahm so an Umfang zu, daß Kind ihn nicht mehr anheben konnte. Auf Thyreoidin vorübergehend leichte Besserung des Allgemeinzustandes. Befund: Schädel auffallend groß im Verhältnis zum Körper. Lidspalten sehr eng, schleierartige Hornhauttrübung beiderseits, kurzer, dicker Hals. Rachitische Thoraxveränderung, Kyphose der Lendengegend (nicht so deutlich wie beim Bruder), kurze, plumpe Extremitäten mit verdickten Epiphysen. Finger in leichter Beugestellung. Wa.R. negativ, Pirquet negativ. Kalkbestimmung im Blutserum 9,5 mg-%, Phosphorbestimmung 4,5 mg-%.

Fall 9. 13 Monate altes Mädchen, einziges Kind gesunder, junger Eltern. Geburt rechtzeitig, normal. Kopf bei Geburt auffallend groß. Erste Dentition und sitzen rechtzeitig. Mit 7 Monaten erhebliche Zunahme des Schädelumfanges, Kind konnte Kopf nicht mehr anheben. Mit 10 Monaten Darmkatarrh, seitdem Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Befund: Großer Schädel mit überhängender Stirn (Umfang 54,5 cm), vorstehende Augen, Trübung beider Hornhäute, Nase breit, kurz, fleischige Zunge, erscheint in Mundspalte. Hals kurz; am Thorax rachitische Zeichen. Kyphose des 12. Brustwirbels und 1. Lendenwirbels. Extremitäten kurz, plump; Beweglichkeit der Schultergelenke eingeschränkt. Wa.R. negativ, Pirquet negativ. R.A. des Schädels: Hydrocephalus, Erweiterung der Sella turcica.

Fall 10. $2^1/_2$ Jahre altes Mädchen. Eltern gesund. Schwere Zangengeburt. Kopf bei Geburt groß. Beim ersten Aufsitzen wurde Wirbelsäulenverkrümmung bemerkt. Dentition verspätet. Beginn des Laufens mit 27 Monaten. Im Alter von $1^1/_2$ Jahren Pertussis, seitdem allgemeine Körperschwäche und vorstehende Augen. Spricht nicht, scheint aber zu verstehen. Befund: Großer Kopf mit stark gewölbter Stirn, breiter Nase, Strabismus convergens. Diffuse Hornhauttrübungen beiderseits.

Thorax deformiert. Kyphose der Lendenwirbelsäule, Leber- und Milzvergrößerung. Kurze Extremitäten mit Verunstaltung der Gelenkenden. Wa.R. negativ, Pirquet negativ.

Helmholz und *Harrington* berichten noch über 2 weitere Fälle (11 und 12), bei denen sie die Diagnose Dysostosis multiplex auf Grund von zugeschickten Lichtbildern gestellt haben. Es handelt sich um 2 Brüder mit diffuser doppelseitiger Hornhauttrübung angeborener Art und mit denselben körperlichen Deformierungen wie bei den von den Verfassern selbst untersuchten Fällen. Nähere Angaben fehlen.

Kürzlich machte uns in dankenswerter Weise *v. Pfaundler* noch auf eine 1936 unter dem Titel: *Gargoylism* (Chondro-Osteo-Dystrophy, Corneal Opacities, Hepato-Splenomegaly and mental Deficiency) veröffentlichte englische Arbeit aufmerksam. *Ellis, Sheldon* und *Capon* schildern darin sieben, verschiedenen Altersstufen angehörende Kinder, die in der äußeren Erscheinung, in der Kombination der mannigfachen typischen Merkmale den Dysostosisfällen gleichen. Die Verfasser wählten für das Krankheitsbild die eigenartige Bezeichnung „Gargoylism" (französisch: Gargouille, d. h. steinerne Traufröhre mit Fratzengesicht). Der große, plumpe, meist mißgestaltete Schädel, das breite, grotesk wirkende Gesicht mit den stumpfen, in schweren Fällen fast menschenunähnlichen Zügen, der unförmige Körper mit den deformierten Gliedern sollen den Gedanken an die fantastischen, oft monströsen Gestalten der Wasserspeier aufkommen lassen.

Diese Beobachtungen der englichen Autoren seien auszugsweise wiedergegeben.

Fall 13. 18jähriges Mädchen. Eltern gesund, nicht blutsverwandt. 21jährige Schwester taub (nach Meningitis), eine mit 9 Jahren verstorbene Schwester soll ein ähnliches, aber noch groteskeres Erscheinungsbild geboten haben. Geburt normal, Verzögerung der Dentition, der statischen und geistigen Entwicklung. Befund: Ausgesprochener disproportionierter Zwergwuchs, massiger, vergrößerter Schädel, plumpe Gesichtsbildung, stark vorspringende Jochbögen. Ptosis, Trübung beider Hornhäute, ohne gröbere Beeinträchtigung des Sehvermögens. Unterentwicklung der Brust und der Genitalien, noch keine Menarche. Kyphose der Lendenwirbelsäule, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Aufgetriebenes Abdomen mit Nabelhernie, Leber- und Milzvergrößerung. Geistig stark rückständig, spricht einzelne Worte, führt einfache Aufträge aus. Blutbild o. B. Wa.R. negativ. Röntgenaufnahmen: Deformierter Schädel mit tiefer, weiter Sella und klein angelegten Nebenhöhlen. Wirbelsäulenverbiegung, Verunstaltung der Körper und Dornfortsätze der Lendenwirbel, besonders stark des zweiten Röhrenknochens auffallend kurz, kleine flache Gelenkpfannen, geringe Verzögerung des Epiphysenschlusses. Coxa valga-Bildung.

Fall 14. 5jähriges Mädchen, 4. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. 2 normale Geschwister, eines im Alter von 9 Monaten gestorben (Hydrocephalus). Zuerst gut gediehen, im Anschluß an mehrere im Alter von 2 Jahren durchgemachte Fieberattacken Leber- und Milzvergrößerung. Befund: Untersetztes, fettes Kind, Hydrocephalus, grobes Gesicht mit wulstigen Lippen, verdickten Lidern, Hypertelorismus, Exophthalmus. Beide Hornhäute getrübt. Vorgewölbtes Abdomen mit Nabelbruch, Milz- und Lebervergrößerung. Kyphose, Bewegungseinschränkung der Gelenke, besonders stark der Ellenbogen. Finger in Beugestellung fixiert. Geistig sehr rückständig, steht mit Unterstützung, versucht mit Hilfe einzelne Schritte. Blutstatus o. B. Phosphor- und Kalkbestimmung im Serum: Normale

Werte. Röntgenologisch: Stark deformierter Schädel mit weiter, seichter Sella, kompakter Calotte. Deformierung des 2. Lendenwirbels. Coxa valga-Bildung. Flache Gelenkpfannen.

Fall 15. $4^1/_2$ Jahre altes Mädchen. Einziges Kind gesunder nicht blutsverwandter Eltern. Luische Infektion wird negiert, keine Fehlgeburten der Mutter vorangegangen. Normale Geburt. Schädel von Anfang an auffallend groß. Zunächst gutes Gedeihen. Mit 18 Monaten doppelseitige Mastoiditis, seitdem Verschlechterung des körperlichen und geistigen Zustandes. Verlernte sitzen und sprechen. Mit 3 Jahren Wa.R. positiv, antiluische Kur. Befund: Kleinwüchsiges, mißgestaltetes Kind, Hydrocephalus, grobes, breites Gesicht, dicke Lippen, eingesunkene Nasenwurzel, Hornhauttrübungen. Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, besonders beider Schultern und der Ellenbogen. Schwach entwickelte Muskulatur. Kyphoskoliose, vorgetriebener Bauch mit Nabelbruch, Milz- und Lebervergrößerung. Geistig stark rückständig. Unfähig allein zu sitzen und zu stehen. Wa.R. negativ, *Kahn*sche Reaktion positiv. Kalkspiegel normal. Röntgenaufnahme des Schädels zeigt weite und flache Sella. Deformierung der Gelenkenden von Radius und Ulna, kurze, plumpe Metakarpal- und Phalangealknochen. Hüftgelenke deformiert. Kyphoskoliose der Lendengegend, Mißbildung des 3. Lendenwirbelkörpers.

Fall 16. 3jähriger Knabe. 5. Kind gesunder Eltern. Geburt normal. Von Anfang an großer Schädel und verschleierter Blick. Mit einem Jahr erstes Sprechen. Statisch unterentwickelt, aufsetzen nicht möglich, wegen Gibbusbildung $1^1/_2$ Jahr Lagerung in Gipsbett. Befund: Normal großes, plumpes Kind. Hydrocephalus, verunstaltetes Gesicht. Hornhauttrübungen. Kyphoskoliose, vorgetriebener Bauch mit starker Leber- und Milzvergrößerung. Kein Descensus der Hoden. Bewegungsfähigkeit der Gelenke stark eingeschränkt. Geistig sehr rückständig. Wa.R. negativ. Blutstatus o. B. Phosphor- und Kalkbestimmung im Blutserum ergibt normale Werte. Röntgenaufnahme des Schädels zeigt ungewöhnlich große, nicht vertiefte Sella, Proc. clin. o. B. Oberarmkopf beiderseits verunstaltet. Deformierung des 2. Lendenwirbelkörpers. Verlauf: Während mehrmonatlicher Beobachtung keine Veränderung der Hornhauttrübungen und der Skeletdeformitäten. In geistiger Beziehung keine Fortschritte. Im Alter von 5 Jahren noch unfähig zu sprechen und zu laufen.

Fall 17. 8 Monate alter Knabe. Normale Geburt. Eltern gesund. Wa.R. der Mutter negativ. Von 8 Kindern 3 klein an Krämpfen gestorben. Rezidivierende Bronchitis und Rhinitis. Leistenbruchoperation. Befund: Schmächtiger, statisch unentwickelter Säugling, Hydrocephalus mit weit offener großer Fontanelle. Beide Hornhäute getrübt. Bauch aufgetrieben, Milzvergrößerung, Leber o. B. Kyphose der Lendenwirbelsäule. Wa.R. negativ. Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zeigt Deformierung des 1. Lendenwirbels. Nach mehrmonatlicher Aufnahme in einem Kinderheim gebessert in körperlicher Beziehung, Steh- und Sprechversuche.

Fall 18. 11 Monate alter Knabe, einziges Kind. Mit 2 Monaten wurde doppelseitige Leistenhernie bemerkt. In Klinik gebracht, da keine Zahnentwicklung, weder Sprech- noch Stehversuche. Befund: Mißgestalteter brachycephaler Schädel mit weit offener Fontanelle. Kretinoider Gesichtsausdruck, Trübung der Corneae. Kyphose der Lendenwirbelsäule. Vorgewölbter Bauch mit Lebervergrößerung. Keine Gelenkdeformierung. Wa.R. negativ. Pirquet negativ. Calcium- und Phosphorbestimmung im Serum: Normale Werte. Röntgenologisch: Deformierung der Lendenwirbelkörper. Verlauf: Exitus letalis mit 12 Monaten an doppelseitiger Otitis. Obduktion verweigert.

Fall 19. 15 Monate alter Knabe. Einziges Kind gesunder Eltern, Wa.R. der Mutter negativ. Von Geburt an fiel der große Schädel auf. Rachitis. In Klinik gebracht, da kein aufsetzen, keine Stehversuche. Befund: Schwaches, statisch unterentwickeltes Kind. Hydrocephalus mit weit offenen Fontanellen. Grobe Gesichtszüge, verdickte Lippen, Hypertelorismus, plumpe, kurze Nase, Hornhaut-

trübungen. Kyphose der Lendengegend. Leber vergrößert, Milz nicht palpabel. Extremitäten dünn, keine Epiphysenauftreibungen. Röntgenologisch: Deformierung des 1., 2. und 3. Lendenwirbels, besonders ausgeprägt am 2. Verlauf: Erneut vorgestellt im Alter von $2^{3}/_{12}$ Jahren. Wirbelsäulenverbiegung hat noch zugenommen. Körperlich und geistig sehr rückständig. Spricht kaum, läuft nicht. Atmung dyspnoisch.

Bei weiteren Veröffentlichungen kasuistischer Art ist die Zugehörigkeit zur Dysostosis multiplex nicht mit Sicherheit zu erbringen. So führen *Putnam* und *Pelkan* die von *Berkham* aus dem Jahre 1907 stammende Beschreibung eines $3^{1}/_{2}$jährigen Knaben an. Das Gesamtbild hat auffallende Ähnlichkeit mit den eben geschilderten Kindern. Es fehlt aber die Hornhauttrübung und die Hypertrichosis. Ob diese Fälle als Abortivformen des Krankheitssyndroms aufgefaßt werden können, ist noch ungeklärt. *Ruggles* berichtet 1931 unter der Bezeichnung: „Dwarfism due to disordered Epiphyseal Development" kurz über 5 Fälle von Zwergwuchs, für die er differentialdiagnostisch die Achondroplasie und die *Morquio*sche Krankheit heranzieht. Es handelt sich um ein 6jähriges Mädchen und zwei Geschwisterpaare (8jähriger ♂, 13jähriges ♀ und 7jähriger ♂, 11jähriges ♀). Die Kinder stammen aus gesunden Familien, zeigen in der äußeren Erscheinungsform auffallende Ähnlichkeit sowohl untereinander als auch mit unserer Patientin und den Lichtbildern der angeführten Schrifttumsfälle. Es finden sich Zwergwuchs, Schädelvergrößerung, eingedrückte Nasenwurzel, Hühnerbrust, Kyphose der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule. Die Gelenke stehen in Beugehaltung. Die Epiphysenenden der langen Röhrenknochen sind aufgetrieben. Unter 7 Kindern desselben Elternpaares weisen das älteste, 4. und 7. schwere Verunstaltung des Körpers auf, zwei von ihnen zeigen Rückständigkeit in intellektueller und psychischer Beziehung, Schwerhörigkeit und diffuse Hornhauttrübung. Bei diesen 5 Kindern setzten die Krankheitszeichen im 2.—3. Lebensmonat ein. Zum Teil traten sie erst deutlich in Erscheinung zur Zeit des Laufenlernens. Versuch mit Thyreoidin erfolglos. Wa.R. negativ, Phosphor- und Kalkbestimmung im Serum ergibt normale Werte. R.A. des Skeletsystems bieten in den verschiedensten Altersstufen ein völlig übereinstimmendes Bild: Verdichtung der Knochenstruktur, Aufhellungsherde, Zerstörung der epiphysären Knochenabschnitte. Handwurzelknochen klein, unregelmäßig gestaltet. Rippen bandartig verbreitert, Keilwirbelbildung.

Nach Durchsicht des einschlägigen Schrifttums sind, einschließlich unserer eigenen Mitteilung, insgesamt 20 Fälle von Dysostosis multiplex bekannt. Sie gehören alle (mit Ausnahme von Fall Nr. 13) dem Kindesalter, und zwar vorwiegend der frühen Lebenszeit an. Der jüngste Patient (Nr. 7) war bei der ersten Untersuchung 8 Monate, die älteste Patientin (Nr. 13) 18 Jahre alt. Bei zwei von *Helmholz* und *Harrington* kurz angeführten Fällen fehlt die Altersangabe. Unter den erkrankten Kindern finden sich 12 Knaben und 8 Mädchen. Trotz der Vielgestaltigkeit der Symptome bietet die äußere Erscheinung der an Dysostosis multiplex leidenden Patienten auffallende Übereinstimmung. Nach Ansicht von *Ullrich* „ist die Familienähnlichkeit unter diesen Kindern fast ebenso groß wie die unter mongoloiden Idioten und anderen typischen Kombinationsbildern angeborener Abartungen".

Es handelt sich ausschließlich um Kinder aus gesunden Familien. Konnatale Lues ist nur in Fall Nr. 15 mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Blutsverwandtschaft der Eltern besteht lediglich bei einem Kind (Nr. 3). Unter den 20 einwandfrei diagnostizierten Fällen findet sich ein erkranktes

Geschwisterpaar (Fall Nr. 7 und 8). Bei den 5, von *Ruggles* beobachteten, aus 2 Familien stammenden Kindern kann wohl nur in denjenigen beiden Fällen, die mit Hornhauttrübungen einhergehen, die Zugehörigkeit zur Dysostosis multiplex angenommen werden. Bei der ältesten Patientin (Nr. 13) läßt sich nach Angaben der Angehörigen vermuten, daß die mit 9 Jahren verstorbene Schwester dieselben Krankheitszeichen dargeboten hat.

Die Geburt verläuft meist rechtzeitig, spontan. Besonders schwere Geburt ist in 3 Fällen erwähnt [Nr. 3, Nr. 5 (Zange), Nr. 7]. Bei sämtlichen Kranken fällt zur Zeit der Geburt ein allgemein vergrößerter Schädel oder eine Mißgestaltung des Kopfes auf (am häufigsten Skaphocephalus, seltener akro-, oxy- oder brachycephale Schädelform). Bei einigen Kindern finden sich ausladende Scheitelbeinhöcker und Schläfenbeinschuppen, bei andern stark hervortretende Supraorbitalwülste und firstartig verknöcherte Suturen. Nach anfänglich gutem oder leidlichem Gedeihen setzt mehr oder weniger erhebliches Zurückbleiben im Längenwachstum ein. Die vielfältigen Krankheitszeichen treten meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre deutlicher in Erscheinung. Es kann selbst zur Rückbildung der bereits vorhandenen statischen und intellektuellen Fähigkeiten kommen. Wie *Ellis*, *Sheldon* und *Capon* beobachteten, verlernten einige besonders schwer befallene Kleinkinder das Aufsetzen, das Stehen, das Sprechen.

Schon in früher Zeit wird der Habitus der an Dysostosis multiplex leidenden Kinder durch einen massigen, dem kurzen, gedrungenen Rumpf dicht aufsitzenden Schädel bestimmt, so daß in den meisten Beobachtungen das Bild des disproportionierten Zwergwuchses vorliegt. Nur bei zwei den ersten Lebensjahren zugehörenden Fällen [5jähriger ♂ (Nr. 5), 3jähriger ♂ (Nr. 16)] sind Größe und Gewicht etwa dem Alter entsprechend. Der Zwergwuchs wirkt sich bei den ältesten Kindern in besonders eindrucksvoller Weise aus: Die 18jährige Patientin (Nr. 13) ist an Länge und Gewicht einem 3—5jährigen Kinde gleich, unsere eigene Beobachtung, zur Zeit der letzten Untersuchung $14^{8}/_{12}$ Jahre alt, entspricht in Körpergewicht und -größe den Durchschnittszahlen für 6—7jährige Mädchen.

Pathognomonisch für Dysostosis multiplex sind ferner die schon zur Zeit der Geburt bestehenden, von *Helmholz* und *Harrington* für die Diagnosestellung beweisenden, schleierartigen Hornhauttrübungen, durch welche die Sehfunktion, soweit bei den jüngsten Kindern feststellbar, nicht wesentlich beeinträchtigt scheint. Weiterhin sind allen Fällen gemeinsam: das grobe, breite, akromegal verunstaltete Gesicht mit den stumpfen, teilweise grotesk anmutenden Zügen, die kurze, breite Nase mit der eingesunkenen Wurzel, die wulstigen Lippen, die verdickte, fleischige Zunge, der im Sinne einer Trichter- oder Hühnerbrust deformierte Thorax, die Bewegungseinschränkung der Gelenke (am ausgesprochensten der Schulter- und Ellenbogengelenke), die Tatzenform

der Hände mit Beugekontraktur der Endphalangen. Die Ausbildung einer spitzwinkligen, in vereinzelten Fällen mit Skoliose kombinierten Kyphose im untersten Wirbelsäulenabschnitt wird nur bei dem 5jährigen, an Größe und Gewicht dem Alter entsprechenden Knaben (Fall Nr. 5) vermißt. Röntgenologisch zeigt sich, daß in allen Fällen der 1. und 2. Lendenwirbel am stärksten mißbildet sind. Fast regelmäßig finden sich Dentitionsstörungen, die Zähne sind klein, spitz, unregelmäßig gestaltet und stehen in weiten Zwischenräumen. Es kommt zur Verzögerung der Sprachentwicklung, zu geistiger und psychischer Rückständigkeit. Meist handelt es sich um Intelligenzausfälle schwereren Grades, bei Fall 1 liegt ausgesprochene Idiotie vor. Die ungestörte intellektuelle Entwicklung des von uns beobachteten Mädchens steht in schroffem Gegensatz zu der geistigen Hemmung oder Unterentwicklung der übrigen Fälle. Bei den jüngsten, dem Säuglingsalter angehörenden Kindern sind die Angaben über Ausbildung der geistigen Funktionen ungenau und nicht sicher verwertbar.

An fakultativen Symptomen kehren gehäuft wieder: Hernienbildung, Leber- und Milzvergrößerung, Hypertrichosis, Schwerhörigkeit.

Die röntgenologisch bei mehreren Fällen festgestellte Veränderung der Form und Größe der Sella turcica bietet in diagnostischer Beziehung kein verwertbares Zeichen. Der Blutstatus zeigt keine pathologischen Befunde. Phosphor- und Kalkwerte des Serums schwanken innerhalb normaler Grenzen. Weitere von *Ellis, Sheldon* und *Capon* in einzelnen Fällen durchgeführte blutchemische Untersuchungen (Cholesterin-, Glykogen-, Kreatin, Kreatininbestimmung) lassen keine eindeutigen Ergebnisse erkennen.

Über das Schicksal der an Dysostosis multiplex erkrankten Kinder finden sich, mit Ausnahme des im Alter von 12 Monaten an Otitis (Fall Nr. 18) zugrunde gegangenen und des mit 7 Jahren verstorbenen Knaben (Fall Nr. 1), bei dem die Obduktion außer einem großen Hydrocephalus ext. und int., Konglomerattuberkel im Gehirn, Nervenzellveränderungen vom Typus der juvenilen amaurotischen Idiotie, eine „eigenartige Ossifikationsstörung" aufdeckte, im Schrifttum keine Angaben.

Gerade bei dieser ausgeprägten Manifestation disproportionierten Zwergwuchses bietet nicht nur die Kombination der Wachstumshemmung mit anderen Fehlbildungen, sondern auch die Vorgeschichte über die Entwicklung des Kindes in frühester Lebenszeit wertvollen Aufschluß für die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Zwergwuchsformen und degenerativen Dysostosen.

Zunächst zur Rachitis, die man wohl am ehesten für die Entstehung dieser Wachstumsstörung anzuschuldigen geneigt sein wird, zumal rachitische Störungen schwerer Art das Bild eines disproportionierten Zwergwuchses hervorrufen können. Sowohl die Anamnese unserer eigenen Beobachtung als auch die Aufzeichnungen der Schrifttumsfälle lassen

erkennen, daß bei fast allen Kindern während des Säuglingsalters rachitische Veränderungen festgestellt worden sind. Ob diesen überhaupt irgendeine Beziehung zur mangelhaften Entwicklung der Körpergröße eingeräumt werden darf, ist höchst unwahrscheinlich und katanamnestisch nicht mehr zu entscheiden. Das Überstehen einer Rachitis im Säuglingsalter berechtigt jedenfalls keineswegs dazu, einen Zusammenhang mit der beträchtlichen Wachstumshemmung konstruieren zu wollen. Schon allein die mannigfachen Begleitmißbildungen, unter anderem die Hornhauttrübungen degenerativer Art, sind mit der Annahme einer englischen Krankheit nicht in Einklang zu bringen. Für unsere eigene Beobachtung lehnen wir jeden ursächlichen Zusammenhang mit Rachitis ab und fassen die Verunstaltungen des Körpers: den Zwergwuchs, die Schädelvergrößerung, die Thoraxdeformität, die Kyphose als Teilsymptome der Dysostosis multiplex selbst auf. Ob überhaupt eine englische Krankheit im ersten Lebensjahre bestanden hat, erscheint äußerst fraglich. Eine schwere Form, und nur eine solche kann hochgradige Veränderungen am Skeletsystem bedingen, hat sicher nicht vorgelegen. Es wurde weder eine Verzögerung der statischen und intellektuellen Funktionen, noch der ersten Dentition beobachtet, Tatsachen, die zumal bei der Vergleichsmöglichkeit mit der normal sich entwickelnden Zwillingsschwester den gut beobachtenden Eltern sicher nicht entgangen wären.

Die Kopfform des Mädchens entspricht nicht dem für englische Krankheit typischen Quadratschädel mit den stark vorspringenden Stirn- und Scheitelbeinhöckern. Veränderungen am Brustkorb: Auftreibungen der Knochenknorpelgrenze der Rippen, *Harrison*sche Furche, Verbiegungen des Sternums entstehen gerade bei der Rachitis des frühesten Lebensalters, also zu einer Zeit, in der die körperliche Entwicklung des Kindes ungestört vor sich ging. Die Thoraxdeformität ist in unserem Falle als sicher angeboren, als endogen bedingte Fehlbildung anzusehen und in solch schwerer Ausprägung nicht zu erklären auf dem Boden einer rachitischen Knochenweichheit und Muskelschlaffheit und eines damit in Zusammenhang stehenden gestörten Muskelsynergismus.

Auch die bald nach der Geburt beobachtete Kyphose ist als weiterer gesicherter Beweis gegen eine rachitische Genese zu werten. Die auf dem Boden einer englischen Krankheit entstandenen Verbiegungen der Wirbelsäule treten erst in Erscheinung, wenn das Kind beim Sitzen die Wirbelsäule belastet. Die rachitische Wirbelsäulenverbiegung stellt sich nicht als spitzwinklige Abknickung dar, sondern eher in Form eines abgerundeten Buckels; sie betrifft meist die mittleren Wirbelsäulenabschnitte, die Gibbusbildung bei Dysostosis multiplex prägt sich dagegen ausnahmslos im Bereich der oberen Lendenwirbelsäule aus.

Im Gegensatz zur Hyperflexibilität der Rachitiker finden wir bei der *Hurler*schen Erkrankung eine Funktionseinschränkung fast sämtlicher Gelenke. Bei der englischen Krankheit kommt es zu langsamer, oft

verspäteter Verknöcherung der Epiphysenlinien, bei der Dysostosis multiplex hingegen zu vorzeitiger Sklerosierung. Nur bei dem 18 Jahre alten, in Größe und Gewicht einem 3—5jährigen Kinde entsprechenden Mädchen wurde röntgenologisch Verzögerung des Epiphysenschlusses festgestellt.

Erst wenn eine Rachitis sich über Monate oder gar Jahre erstreckt, in gleich schwerer Form, bei gleicher Intensität, kann es infolge der extremen Kalkverarmung des Skeletes, der Weichheit und Plastizität der Knochen und ihrer damit in engem Zusammenhang stehenden Neigung zu Deformierungen auch zu Wachstumsstillstand kommen. Beim rachitischen Kümmerwuchs handelt es sich stets um eine frühzeitig beginnende, protrahiert verlaufende Erkrankung, die über Jahre hinaus die Tätigkeit der Wachstumszonen stört. Die unteren Gliedmaßen sind infolge der Belastung stärker mißbildet als die oberen. Es finden sich bei dieser osteomalacischen Form der Rachitis Veränderungen in der Gestalt des Beckens, Coxa-vara-Bildung mit der Wirkung des watschelnden Ganges, Verkrümmung der Femurdiaphyse nach vorn, Säbelscheidenform der Tibia, Symptome, die denen unseres 15jährigen Mädchens nicht gleichkommen. In besonders schweren Fällen von englischer Krankheit kann infolge von Knochenbrüchigkeit eine Kurzgliedrigkeit entstehen, die fast an das Bild der chondrodystrophischen Zwerge erinnert.

Weder klinisch noch röntgenologisch konnten wir an den Röhrenknochen auf das Überstehen einer schweren Rachitis hindeutende Veränderungen feststellen. Folgezustände nach Frakturen, Infraktionen, *Looser*schen Umbauzonen sind nicht vorhanden. Der ausgesprochenen Kalkarmut des Skeletsystems bei Rachitis steht bei der Dysostosis multiplex im ganzen verdichtete Knochenzeichnung mit einzelnen Aufhellungsherden gegenüber.

Aus diesen differentialdiagnostischen Erwägungen ist unschwer zu entnehmen, daß sowohl das klinische als auch das röntgenologische Bild einen ursächlichen Zusammenhang des Wachstumsstillstandes mit einer Rachitis der frühesten Lebenszeit keineswegs rechtfertigen.

Ebensowenig konnten Schädigungen, die auf eine im Kleinkindes- oder späteren Kindesalter bestandene Rachitis hindeuteten, festgestellt werden. Die Sklerosierungslinien des unteren Oberschenkelabschnittes bei unserem Falle sind nicht identisch mit den bei der in Schüben verlaufenden Rachitis tarda häufig auftretenden „Remissionslinien" der distalen Femurepiphyse. Diese parallel zueinander angeordneten, durch strukturlose Zonen getrennten präparatorischen Verkalkungszonen verleihen dem Knochen eine ganz charakteristisches Gepräge.

Für renale Rachitis — das Zusammentreffen von Wachstumsstillstand mit einer chronischen Nierenerkrankung vom Charakter der genuinen Schrumpfniere — findet sich kein Anhaltspunkt. Zeichen einer Niereninsuffizienz konnten bei mehrfachen Untersuchungen nicht festgestellt

werden. Rachitische Symptome treten nach *György* oft erst im späteren Verlauf der Erkrankung ein, meist nicht vor dem 7. Lebensjahr und begleiten dann die allgemeine hochgradige Wachstumsstörung.

Die Chondrodystrophie — der geläufigste Typus disproportionierten Zwergwuchses — bietet trotz der Vielgestaltigkeit der Einzelsymptome ein so charakteristisches Gesamtbild, daß die Abgrenzung von der Dysostosis multiplex nicht auf Schwierigkeiten stoßen kann.

Störungen der inkretorischen Drüsen können bei der Entstehung der verschiedenen Formen der körperlichen Unterentwicklung eine beträchtliche Rolle spielen, die eingehende Analyse der klinischen Symptome hat im vorliegenden Falle nicht zu einem positiven Ergebnis geführt. Auch bleiben die Begleitmißbildungen durch die Annahme einer endokrinen Wachstumshemmung ungeklärt.

Wenn sich auch die Gesamterscheinung der an Dysostosis multiplex leidenden Kinder deutlich von einem auf dem Boden mangelhafter oder gestörter Schilddrüsenfunktion entstandenen Kümmerwuchs absondern läßt, so bieten Einzelsymptome mancherlei Ähnlichkeit und erschweren, wofür Schrifttumsfälle einen Beweis liefern, die differentialdiagnostische Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder voneinander. Merkmale, die man als für Hypothyreose typisch anzusehen gewöhnt ist, begegnen uns wieder bei der *Hurler*schen Erkrankung: Zurückbleiben des Längenwachstums, der gesamten Körperentwicklung, kurzer, plumper Knochenbau, tatzenförmige Hände, breite, eingesunkene Nasenwurzel, fleischige Zunge, großer Bauch, Neigung zu Hernienbildung, verspätete Zahnung, mangelnder Bewegungsdrang und Beschäftigungstrieb, stumpfer Gesichtsausdruck, Rückständigkeit in geistiger Beziehung, die allerdings bei unserer Patientin nicht besteht.

Beim hypothyreotischen Kleinwuchs fehlen jedoch die Deformierungen des Skeletsystems, die das Bild der Dysostosis multiplex so charakteristisch gestalten. Während mangelnde oder gestörte Schilddrüsenfunktion einhergeht mit verspäteter, unvollständiger Knochenkernentwicklung, lang offenbleibenden Epiphysenfugen, sind in den wenigen röntgenologisch durchuntersuchten Fällen von Dysostosis multiplex die Knochenkerne, wenn auch unregelmäßig gestaltet, so doch meist zahlenmäßig rechtzeitig angelegt und die Epiphysenlinien zeigen vorzeitige Sklerosierung. Das auffallend lange Klaffen der Epiphysenfugen kommt allerdings auch bei anderen schweren Wachstumsstörungen vor und gilt nicht als pathognomonisch für den auf dem Boden mangelhafter Schilddrüsenfunktion entstandenen Zwergwuchs. Ebensowenig beweisend sind die von *Hofmeister* am unteren Diaphysenende der langen Röhrenknochen festgestellten, in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen übereinander gelegenen bandförmigen Querschatten: die sog. „Jahresringe". Diese Querbalken nach *Langhans* gelten lediglich als Zeichen einer in Schüben verlaufenden Wachstumsstörung. Die Sklero-

sierungslinien bei der Dyostosis multiplex — einer angeborenen Skeletmißbildung — sind ihnen nicht gleichzusetzen. In unserem besonderen Fall liefert weder die Anamnese, noch der klinische und röntgenologische Befund einen Anhalt für gestörte Schilddrüsenfunktion. Auch die Bestimmung des Grundumsatzes zeigt keine Erniedrigung.

Für einen auf dem Boden des Kretinismus, dieses eigenartigen körperlichen und geistigen, in der Symptomatologie mannigfaltigen, meist mit Kropfbildung und Schwachsinn verschiedensten Grades einhergehenden Degenerationsbildes, entstandenen Zwergwuchs fehlt klinisch und röntgenologisch jede Begründung.

Auch Wachstumshemmung, bedingt durch Störungen der Hypophyse, muß differentialdiagnostisch abgelehnt werden. Diese Form des Zwergwuchses zeigt grazilen Knochenbau, ohne Deformierungen. Sie ist regelmäßig begleitet von einer Unterentwicklung der Genitalien, der sekundären Geschlechtsmerkmale und von offenen Epiphysenfugen. Intelligenzausfälle stärkeren Grades gehören nicht zum Krankheitsbild. Die Diagnose ist nicht immer leicht, oft nur mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, denn die charakteristischen Merkmale stellen — vor allem im Kindesalter — schwer- und vieldeutige Kriterien dar. Nach *Beumer* ist die Wachstumskurve der hypophysären Zwerge „gekennzeichnet durch starke Hemmung und über viele Jahre sich ausdehnende Perioden völligen Stillstandes des Längenwachstums, die jedoch immer wieder von gelegentlichen Wachstumsschüben unterbrochen werden, so daß als Endergebnis bei den bisher autoptisch gesicherten, nicht sehr zahlreichen Hypophysenzwergen, die sämtlich dem Erwachsenenalter angehören, die definitiven Körperlängen sich zwischen 125 und 145 cm bewegten". Das von uns beobachtete Kind mit Dysostosis multiplex zeigt dagegen völligen Stillstand des Längenwachstums seit seinem 7. Lebensjahr. Auch spricht die kleine, scharf begrenzte Sella turcica gegen eine Mitbeteiligung der Hypophyse.

Der *Hanhart*sche Zwergwuchs, diese von *Hanhart* in drei örtlich voneinander getrennten Sippen beobachtete einfach recessiv erbliche Zwergwuchsform, kann als Erklärung des von uns beschriebenen Wachstumsstillstandes sicher nicht in Frage kommen. Im Gegensatz zu dem isolierten Vorkommen der Dysostosis multiplex (unter 20 einwandfrei diagnostizierten Fällen findet sich nur ein erkranktes Geschwisterpaar) tritt der *Hanhart*sche Zwergwuchs familiär auf. In den Sippen besteht häufig Blutsverwandtschaft, bei den Fällen von *Hurler*scher Erkrankung nur ein einziges Mal. Beim *Hanhart*schen Zwergwuchs tritt die Wachstumshemmung im 1.—3. Lebensjahr auf, vorher unterscheiden sich die Zwerge anscheinend nicht von den anderen normal gebauten Kindern. Verunstaltungen des Skeletsystems fehlen. Diese Zwerge zeigen als besonderes Charakteristikum den Typ der Dystrophia adiposo-genitalis. *Hanhart* nimmt an, daß der Anlagedefekt durch ein vegetatives Zentrum

für Wachstum, Stoffwechsel und Genitalentwicklung in der Regio hypothalamica der Hirnbasis zur Auswirkung gelange.

Primordialer Zwergwuchs kann nicht als Ursache der schweren Entwicklungsstörung herangezogen werden. Im Gegensatz zum hypophysären Zwergwuchs äußert sich der primordiale Zwergwuchs *(v. Hansemann)* schon bei der Geburt in abnormer Kleinheit des ganzen Körpers. Diese Primordialzwerge werden als Zwerge geboren, wachsen langsam, hören zum normalen Zeitpunkt mit wachsen auf und zeigen ein normales Fortschreiten der Knochenkern- und Sexualentwicklung. Sie weisen im Erwachsenenalter dieselben Körperproportionen auf wie normale Menschen, nur mit dem Unterschied, daß sie eben viel kleiner sind. Mißbildungen des Skeletsystems sind nicht vorhanden.

Die Abgrenzung gegenüber der als Infantilismus bezeichneten Wachstumsstörung bietet wenig Schwierigkeiten. Verunstaltungen des Knochensystems gehören nicht zum Krankheitsbild. Diese Form des Kümmerwuchses geht einher mit verzögertem Epiphysenschluß, verlangsamter Knochenkernbildung und kindlichen Proportionen. Die Geschlechtsorgane bleiben auf einer frühen Entwicklungsstufe stehen. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist wesentlich verzögert oder fehlt ganz. Das Infantilbleiben der Psyche wird mit als ausschlaggebendes, im jugendlichen Alter allerdings oft schwer verwertbares, Symptom angegeben.

Auffallende Ähnlichkeit mit dem Erscheinungsbild der Dysostosis multiplex bietet die außerordentlich seltene, 1929 erstmalig beschriebene *Morquio*sche Krankheit. Es handelt sich um einen auf der Basis generalisierter Knochenerkrankung zustande gekommenen disproportionierten Zwergwuchs. Die Kinder werden normal geboren, zur Zeit des Laufenlernens treten in ganz symmetrischer Ausbildung deformierende Veränderungen am Skeletsystem auf, die nur Schädel und Gesicht aussparen, keine Schmerzen bereiten, aber mit erheblichen funktionellen Störungen einhergehen. Es kommt zu grotesker Verunstaltung des Brustkorbes, zur Verbiegung der Wirbelsäule und der Extremitäten. Die an sich normal langen, unteren Gliedmaßen werden durch starke Deformierungen verkürzt. Geschlechtsentwicklung und Intelligenz sind normal. Ebenso wie bei der *Hurler*schen Erkrankung findet sich auch hier reichliche Behaarung, ein den Schultern dicht aufsitzender Schädel, ein großes vorgewölbtes Abdomen mit Nabelbruch. Äußerlich ähneln diese Kinder in gewisser Hinsicht den achondroplastischen Zwergen. Die Knochenerkrankung befällt aber nicht vorwiegend die Knorpel, sondern die Knochen selbst, besonders in der Epiphysengegend. Röntgenologisch finden sich mit der Dysostosis multiplex fast übereinstimmende Veränderungen der Wirbel und der gelenknahen Knochenabschnitte. Verdichtungen des Knochens wechseln ab mit Aufhellungsherden, Femur- und Humeruskopf sind beiderseits stark deformiert und abgeplattet. Im Gegensatz zur Dysostosis

multiplex zeigt aber die *Morquio*sche Krankheit einen progredienten Charakter und ein ausgesprochen familiäres Auftreten. *Morquio* selbst konnte eine Familie beobachten, bei der von 5 Geschwistern 4 die typischen Krankheitszeichen aufwiesen. Abnorme Schädelkonfiguration und Hornhauttrübungen gehören nicht zum Erscheinungsbild. Über die Ursache der Krankheit werden bis jetzt nur Hypothesen geäußert, *Morquio* selbst hält an seiner Anschauung fest, daß es sich bei dieser Erkrankung um ein besonderes Bild handelt, um eine Dystrophie des Skeletsystems, völlig unabhängiger Art, eine „Osteochondropathie sui generis."

Aus der großen Gruppe der degenerativen Dysostosen hyper- und hypoplastischer Art müssen differentialdiagnostisch noch 3 wichtige Krankheitsbilder abgegrenzt werden:

1. Die Dystrophia periostalis hyperplastica familiaris *(Dzierzynski)*.
2. Die Dysostosis cranio-facialis hereditaria *(Crouzon)*.
3. Die Dysostosis cleidocranialis hereditaria *(Scheuthauer, Marie* und *Sainton)*.

Trotz der bestehenden Verschiedenheiten in einer Anzahl von Merkmalen hat die *Hurler*sche Erkrankung mit diesen Abartungen des Skeletsystems manches gemeinsam.

Bei der Dystrophia periostalis hyperplastica familiaris handelt es sich um Menschen von normaler Größe, jedoch mit an einzelnen Körperabschnitten übermäßig starkem und pathologischem Knochenwachstum, mit Trichterbrust, Wirbelsäulenanomalien, plumpen kurzen Schlüsselbeinen, Deformierungen der Gelenkenden, Verkürzung, Verbiegung und Bewegungseinschränkung der Finger, verdichteten Schädel- und Gesichtsknochen. Es findet sich ferner eine eigenartige Verunstaltung des Schädels, meist oxycephal, mit scharf vorspringendem Gesichtsprofil und starker Nasenentwicklung. Alle diese Erscheinungen faßt *Dzierzynski* als Ergebnis einer osteogenen Hyperfunktion des Periostes auf. Diese generalisierte Knochenerkrankung zeigt ausgesprochen familiären Charakter.

Differentialdiagnostische Erwägungen zwischen der Dysostosis craniofacialis hereditaria und der Dysostosis multiplex, wie sie bei den kasuistischen Mitteilungen im Schrifttum fast mit Regelmäßigkeit angeführt werden, scheinen uns entbehrlich, denn bei der *Crouzon*schen Krankheit liegt keine generalisierte, sondern eine lediglich auf Schädel und Gesicht begrenzte, familiär auftretende Entwicklungsstörung des Knochensystems vor.

Bei der Dysostosis cleidocranialis finden sich, allerdings in etwas inkonstanter Ausprägung, Kombinationsbilder multipler Abartungen, so des Schädels (hydrocephale Kopfform), der Wirbelsäule (Kyphosenbildung), des Thorax (Kiel- und Trichterbrust), der Fingergelenke, der Füße. Die Kranken zeigen im allgemeinen auffallend kleinen Körperbau. Die

typischen Veränderungen am Schädel und am Schultergürtel sind aber grundsätzlich verschieden von denen bei der *Hurler*schen Erkrankung: dort Verdünnung der Schädeldachknochen, Lückenbildung und Nahtdehiszenzen, verspäteter oder ausbleibender Fontanellenschluß, hier nicht selten vorzeitige Verknöcherung der Suturen und hyperostotische Auflagerungen. Bei der Dysostosis cleidocranialis Hypoplasie oder Fehlen der Schlüsselbeine, dünne Scapulae, abnorme Beweglichkeit der Schultergelenke, bei der Dysostosis multiplex dagegen Verdickung und Verkürzung der Claviculae, Auftreibung der Akromien, oft hyperostotische Prozesse der Scapulae und dadurch bedingte Hemmung der Beweglichkeit im Schultergelenk. Dort familiäres, hier isoliertes Auftreten der Entwicklungsstörung.

Aus den vorangehenden Erörterungen ist zu ersehen, daß die Dysostosis multiplex als selbständiges, scharf umschriebenes Krankheitsbild in die große Gruppe der degenerativen Dysostosen einzureihen ist. Es handelt sich um eine, im Gegensatz zu anderen Dysostosen hyper- und hypoplastischer Art vorwiegend isoliert vorkommende angeborene Erkrankung, deren Symptome nicht selten erst während des ersten Lebensjahres erkannt werden, die mit fortschreitender Entwicklung des Kindes sich deutlicher manifestieren, ihre Gestalt etwas ändern können, aber in den Grundzügen stets die gleichen bleiben.

Die *Hurler*sche Erkrankung zeigt ein im ganzen einheitliches, im einzelnen jedoch verschiedenes wechselvolles Gepräge. Im Vordergrund des Erscheinungsbildes steht der disproportionierte Zwergwuchs. Pathognomonisch sind ferner: Schädelvergrößerung oder Verunstaltung des an sich normal großen Kopfes, Hornhauttrübungen, Thoraxdeformität, spitzwinklige Kyphose und Gelenkveränderungen.

Die Vielgestaltigkeit des fast gesetzmäßigen Auftretens dieser Fehlbildungen an mehreren Organsystemen, vor allem an Knochen, Gelenken, Muskeln und Sinnesorganen darf nicht als Zufallsbefund gedeutet werden. Peristatische Faktoren können für die formale Genese nicht angeschuldigt werden. Wir haben es mit einer Entwicklungsstörung zu tun, deren teratogenetische Terminationsperiode in frühe Stadien der Ontogenese zu verlegen ist. Der Zwergwuchs als solcher, die Trichterbrust, die Verbiegung der Wirbelsäule, die Deformierung der Gelenkenden, die mangelhafte Entwicklung der Muskulatur, die Hernienbildung, die Hornhautveränderungen sind als endogen bedingte Fehlbildungen anzusehen.

Das Zusammentreffen degenerativer Veränderungen am Knochensystem und an den Augen kann nicht erstaunen, wenn man bedenkt, daß es *Landauer* gelungen ist, tierexperimentell am Krüperhuhn eine eigenartige Verbindung von Skelet- und Augenmißbildungen hervorzurufen. Er zieht daraus den bindenden Schluß, daß beide Mißbildungen von ein und demselben Erbfaktorenpaar abhängen. Dabei ist, wie *E. Fischer*

betont, „die eine an einer ektodermalen, cerebralen Anlage, die andere am Mesodermknorpel festzustellen". Es muß ein Gen allgemeiner Wirkung auf Embryonalentwicklung sein.

Das ausgesprochen seltene Vorkommen der Dysostosis multiplex rechtfertigt zu ausführlicher Darstellung eines einzelnen Falles, um so mehr, als sich uns bei wiederholten Nachuntersuchungen die Gelegenheit bot, die erstmalig erhobenen Befunde zu überprüfen und die Diagnose einwandfrei zu klären.

Unsere eigene Beobachtung — das diskordante Auftreten von *Hurler*scher Krankheit bei einem zweieiigen Zwillingspaar — gestattet aber nicht Schlußfolgerungen in erbbiologischer Hinsicht zu ziehen.

Schrifttum.

Aschner, B. u. *G. Engelmann:* Konstitutionspathologie in der Orthopädie, 1928. — *Baur-Fischer-Lenz:* Menschliche Erblehre, 4. Aufl., Bd. 1. 1936. — *Berkham, O.:* Arch. f. Anthrop. **6** (1907). — *Binswanger, E.* u. *O. Ullrich:* Z. Kinderheilk. **54** (1933). — *Crouzon:* Presse méd. **1912**, 20. — *Davis, D.* and *E. Currier:* J. amer. med. Assoc. **102** (1934). — *Dzierzynski, W.:* Z. Neur. **20** (1913). — *Ellis, R., W. Sheldon* and *N. Capon:* Quart. J. Med., N.s. **5**, Nr 17 (1936, Jan.) — *Engel-Schall:* Handbuch der Röntgendiagnostik und -therapie im Kindesalter, 1933. — *György, P.:* Jb. Kinderheilk. **20** (1928). — *Hanhart, E.:* Arch. Klaus-Stiftg. **1** (1925). — *Helmholz, H.* and *E. Harrington:* Amer. J. Dis. Childr. **41** (1931). — *Hurler, G.:* Z. Kinderheilk. **24** (1919). — *Jewesbury, R.* and *J. Spence:* Proc. roy Soc. Med. **14** (1920/21). *Meyer, H.* and *J. Brennemann:* Amer. J. Dis. Childr. **43** (1932). — *Morquio, L.:* Arch. Méd. Enf. **32** (1929); **38** (1935). — *Paal, H.* u. *P. Scholz:* Dtsch. Arch. klin. Med. **176** (1934). — *Pfaundler:* Jb. Kinderheilk. **92** (1920). — *Pfaundler-Schlossmann:* Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl. 1931. — *Putnam* and *Pelkan:* Amer. J. Dis. Childr. **29** (1925). — *Ruggles, H.:* Amer. J. Roentgenol. **25** (1931). — *Ullrich:* Z. Kinderheilk. **55** (1933). — *Verschuer, v.:* Erbpathologie, 2. Aufl. 1937. — *Volhard, E.:* Med. Klin. **1937 I**. — *Warkany, J.* and *A. Mitchell:* J. of Pediatr. 4 (1934). — *Zierl:* Z. Neur. **131** (1931). — *Zimmermann, G.:* Arch. Kinderheilk. **107** (1936).

Universitäts-Institut für Erbbiologie und Rassenhygiene, Frankfurt a. M.

Kleine Mitteilung.

(Aus der internen Kinderabteilung des Wilhelminenspitals in Wien XVI. Vorstand: Prim. Dozent Dr. *Egon Rach.*)

Ein Fall von thrombopenischer Purpura mit Ausgang in aplastische Anämie.

Von

Dr. **Otto Neumann.**

(Eingegangen am 20. Mai 1937.)

Der Morbus Werlhof (thrombopenische Purpura) im Kindesalter ist ein nicht allzu seltenes Ereignis. Aplastische Anämien bei Kindern aber sind äußerst selten; die Zahl der bis jetzt beschriebenen Fälle dürfte 30 nicht überschreiten. Auf einen direkten Zusammenhang zwischen essentieller Thrombopenie und aplastischer Anämie hat zum ersten Male *Frank* im Jahre 1915 aufmerksam gemacht.

An unserer Abteilung kam in letzter Zeit ein in diese Gruppe *Morbus Werlhof-aplastische Anämie* passender Fall zur Beobachtung und zwar hatten wir Gelegenheit, den Verlauf des Leidens durch $2^1/_2$ Jahre zu verfolgen, da der Patient innerhalb dieser Zeit 5mal an unserer Abteilung lag.

Zunächst einen Auszug aus der Krankengeschichte:

Ludwig S., geb. Juli 1928. Bis zum 4. Lebensjahr immer gesund. Im Sommer 1933 wegen Rippenfellentzündung in Spitalspflege. In letzter Zeit bemerkte die Mutter, daß das Kind nach kleinen Verletzungen auffallend lang blutet. Das Kind wird wegen Erbrechen blutiger Massen unserer Abteilung zugewiesen.

1. Spitalsaufenthalt vom 23. 4.—15. 7. 34.

Bei der Aufnahme ist das Kind sehr blaß (Sahli 55). Um den Naseneingang und in der Nase verkrustetes Blut. Es wurde angenommen, daß das Kind Nasenbluten hatte und das Blut verschluckte. Auf unserer Abteilung keine Blutung mehr. Das Kind erholte sich rasch und wurde geheilt entlassen.

2. Spitalsaufenthalt vom 9. 10.—22. 11. 34.

Wegen starkem Nasenbluten. Kind zart und blaß, systolisches Geräusch über der Pulmonalis. Im Harn Urobilinogen stark vermehrt. Am 4. Tage nach der Aufnahme wieder Epistaxis, die auf Tamponade steht. Im Verlauf des Aufenthaltes macht das Kind eine Nasendiphtherie mit. Am 27. 10. Blutbefund (s. Tabelle 1). Das Kind erholt sich und wird geheilt entlassen. — Im September 1935 Ikterus simplex. Seit Weihnachten 1935 Kopfweh, Fieber, Husten, Anschwellung der angulären Drüsen links.

3. Spitalsaufenthalt vom 15. 1.—8. 3. 36.

Aufnahmebefund: Hochgradige Blässe. Am ganzen Körper verstreut bis stecknadelkopfgroße Blutungen. Temperatur bis 38,5. Fluktuierende Drüsenschwellung

am linken Unterkieferwinkel. Systolisches Geräusch über der Mitralis. Pirquet: negativ. Leber und Milz nicht vergrößert. — 16. 1. Blutbefund: Außer der sekundären Anämie ist die Verminderung der Thrombocyten und die Erhöhung der Blutungszeit auffallend (s. Tabelle 1). Bluttransfusion 230 ccm. Incision der Drüsenschwellung; es entleert sich reichlich Eiter. Nach der Transfusion ist das Aussehen des Kindes bedeutend besser. Im weiteren Verlaufe allgemeine Besserung des Zustandes. Incisionswunde verheilt; Kind frisch und munter.

Therapie: Ferr. reduct., Heprakton i. m., Cebion. Das Kind wurde gebessert entlassen. Anfang Juni 1936 wieder Blutpunkte auf Armen und Thorax, Fieber.

4. Spitalsaufenthalt vom 15. 6.—16. 9. 36.

Aufnahmebefund: An beiden Unterarmen zahlreiche, am Stamm vereinzelte stecknadelkopfgroße Blutungen. Hochgradige Blässe. Milz nicht vergrößert. Kind sehr ruhig. — 26. 6. und 30. 6. Erbrechen von kaffeesatzartigen Massen. Puls klein. 1. 7. Bluttransfusion 210 ccm. 2. 7. Blutbefund s. Tabelle 1. Das Kind sieht frischer aus. 19. 7. Frische petechiale Blutungen auf den Unterschenkeln und kontusiforme an den Unterarmen. Im weiteren Verlauf noch öfter Auftreten von kleineren Blutungen. Besseres Aussehen, Gewichtszunahme. Therapie: Koagulen, Cebion, Hepatrat, Prozythol, Vogan. Am 10. 8. gebessert entlassen. Wegen Fieber bis 39, Mattigkeit (keine Blutungen):

5. Spitalsaufenthalt vom 21. 9.—16. 11. 36.

Aufnahmebefund: Hochgradige Blässe. Da die *Pirquet*sche Hautprobe positiv ausfiel, Röntgen: Frische Hilusschwellung, links stärker als rechts, mit kleinen perihilären Infiltraten. Milz nicht palpabel.

22. 9. Blutbefund s. Tabelle 1. 24. 9. Erbrechen von Speiseresten und blutigen Massen. Puls gut. 2. 10. Blutbefund: 1500 Leukocyten, davon 70% Lymphocyten. 5. 10. Bluttransfusion 250 ccm. 13. 10. Seit der Transfusion ist das Aussehen des Kindes wesentlich besser. 17. 10. Untersuchung des Magensaftes: Kongo positiv, freie HCl 9, Gesamtacidität 40. 26. 10. Nach anscheinender Besserung wieder starke Blässe. Blutbefund verschlechtert (s. Tabelle 1). 30. 10. Fieber bis 38. Große Mattigkeit; etwas gedunsenes Aussehen. Harn o. B. Urobilinogen nicht vermehrt. 1. 11. Erbrechen von Speiseresten mit Blutbeimengungen. Rapide Zunahme der Blässe. Erythrocyten: 950000, Temperatur 39. 2. 11. Bluttransfusion 250 ccm. 3. 11. Temperatur 37,9; das Kind sieht viel besser aus. 6. 11. Afebril. Das Kind lebhaft und munter; es spielt. 12. 11. Die Nähte nach der Infusionsincision können noch immer nicht entfernt werden, da es noch zu keiner festen Vereinigung der Wundränder gekommen ist. Die Blässe hat wieder zugenommen. 15. 11. Morgens wieder Nasenbluten und Bluterbrechen. Elendes Aussehen, Puls kräftig. Abends Zunahme der Blässe, Puls kaum zu tasten, Bluterbrechen, leichte Dyspnoe. 16. 11. Früh Exitus letalis.

Therapie während des letzten Spitalsaufenthaltes: Calcium, Clauden, Koagulen, Cebion, Nateïna und Stryphnonlösung (5%) gegen die Blutungen. Ansonsten Versuch mit Leberpräparaten (Inhepton, Prozythol), dann Eisen (Ferr. reduct.) und Arsen.

Auszug auf dem Obduktionsbefund (Prof. Wiesner)[1].

Hochgradige Anämie der Haut, Schleimhäute und der inneren Organe. Frische punktförmige und größere herdförmige Blutungen in der Schleimhaut der Speiseröhre, in den Pleuren und beiden Lungen. Blutiger

[1] Ich danke an dieser Stelle Herrn Prof. *Richard Wiesner* für seine Unterstützung, die Überlassung des Obduktionsbefundes und der histologischen Befunde.

Schleim in der Trachea und in den großen rechtsseitigen Bronchialästen (bei parenchymatöser Blutung). Blutungen im Mark der Röhrenknochen; Fettmark, teilweise auch in den Wirbelkörpern. Hämosiderose der Leber. Vergrößerung und Induration der Milz (tiefblau).

Tonsillen, Pharynx, Larynx o. B., Hypertrophie des gesamten Herzens, diffuse fettige Entartung des Herzfleisches.

Scheinbare Verstärkung der Corticalis der platten Knochen und Wirbelkörper sowie Verdickung des Periost. Teilweise Kondensierung, teilweise größere Lückenbildung des spongiösen Gewebes am Sternum und an den Wirbelkörpern. Knochen durchwegs hart.

Aus dem röntgenologischen Befund der ausgelösten Knochen (Dozent *Palaguay*): Die Spongiosazeichnung der Knochen weist, besonders an den unteren Lendenwirbeln, kleine Unregelmäßigkeiten auf, an einzelnen Stellen große Maschen; ähnliche Unregelmäßigkeiten der Spongiosazeichnung auch am Manubrium sterni.

Histologischer Befund. Der mikroskopische Befund des Knochenmarkes entspricht einem fettreichen Mark mit kleinen Inseln von Zellmark. Dies enthält vornehmlich rote Blutzellelemente mit ausgesprochener Polychromatophilie und reichlichem Myeloblastengehalt, etwas Kernpyknose, atypischen Zellformen und einzelnen Reizungsformen. Poikilocytose nicht ausgesprochen. Sonstige Knochenmarkelemente sehr spärlich (wenig eosinophil und basophil granulierte Zellen, Megakaryocyten und mononukleäre Zellen).

In Milz und Lymphdrüsen, welche in ihrem Aufbau weitgehend verändert sind: Zellherdbildungen mit einem überaus polymorphen Zellbild nach Art myeloischen Gewebes mit dem Befund an roten Blutzellelementen wie im Knochenmark. Sonst besteht in der Milz eine beträchtliche Reticuloendotheliose und stellenweise Hyperämie; dementsprechend Schwund des normalen lymphadenoiden Aufbaues einschließlich des Schwundes der Follikel. Eisenreaktion in der Leber negativ.

Wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist, konnte man zunächst eine Verminderung der Thrombocyten feststellen. Die geringe Zahl der roten Blutkörperchen war durch die Blutungen genügend erklärt. Während des letzten Aufenthaltes wurden in den Blutausstrichen Erythroblasten oder polychromatophile Zellen nie gefunden. Die Zahl sowie die prozentuelle Verteilung der Leukocyten war bis 2 Monate vor dem Tode normal. Dann aber sank auch die Zahl der weißen Blutelemente und die granulierten Zellen verschwanden bis auf kleine Reste aus dem Blutbild. Der Färbeindex schwankte um 1.

Es handelt sich hier um eine äußerst chronisch verlaufende intermittierende Form einer essentiellen Thrombopenie mit Ausgang in aplastische Anämie (hämorrhagische Aleukie). Wie schon eingangs erwähnt, hatten wir Gelegenheit, das Leiden über $2^1/_2$ Jahre zu beobachten.

Tabelle 1. Blutbefund.

Datum	Erythrocyten in Mill.	Sahli	Färbeindex	Thrombocyten	Leukocyten	Anmerkung
27. 10. 34	3,06	56	0,9	—	—	Blutungszeit 7 Min., Gerinnungszeit 12 Min.
16. 1. 36	1,35	22	0,8	67 500	5400	Blutungszeit $10^1/_2$ Min.; Stabk. 16%, Segm. 41%, Lymph. 38%
22. 1. 36	2,18	45	1,0	—	2025	Stabk. 11%, Segm. 25%, Lymph. 53%. 17. 1. 36 Transfusion
13. 2. 36	2,49	45	0,9	—	4450	—
2. 7. 36	2,30	—	—	41 470	—	1. 7. 36 Transfusion
14. 7. 36	2,45	44	4,9	38 000	—	—
22. 7. 36	2,22	49	1,1	31 000	—	—
4. 8. 36	2,06	46	1,1	18 260	3950	Stabk. 6%, Segm. 52%, Lymph. 30%
25. 8. 36	2,32	52	1,1	16 100	3350	—
22. 9. 36	1,96	40	> 1	17 400	1450	—
2. 10. 36	1,40	35	0,8	—	1500	Stabk. 3%, Segm. 19%, Lymph. 70%, 5. 10. 36 Bluttransfusion
6. 10. 36	2,10	40	0,9	—	2400	Stabk. 5%, Segm. 17%, Lymph. 70%
26. 10. 36	1,67	35	1,0	—	2400	Stabk. 13%, Segm. 4%, Lymph. 76%
1. 11. 36	0,95	20	0,9	—	1600	2. 11. Bluttransfusion
4. 11. 36	1,80	36	1,0	—	1300	Segm. 10%, Lymph. 73%
15. 11. 36	1,01	22	1,1	—	—	Lymph. 85%

Zwei Punkte in der Krankengeschichte sind von Interesse. 1. Während mehrere Autoren *(Lawatschek, Steinberg, Velde)*, die ähnliche Fälle beschrieben hatten, im Knochenmark Zellen von lymphoidem Typus vorfanden, wurden in unserem Falle solche Zellen nicht gefunden; im Gegenteil, in Milz und Lymphknoten konnten Inseln myeloischer Zellen gefunden werden. 2. Bei der Autopsie fiel eine Verdickung der platten Knochen und eine Unregelmäßigkeit der Spongiosa auf, was durch einen röntgenologischen Präparatebefund der Knochen erhärtet werden konnte.

Für die Entstehung einer essentiellen Thrombopenie gibt es verschiedene Erklärungen.

1. Primäre Myelotoxikose (wobei zuerst die Megakaryocyten betroffen werden) mit sekundärer, teils posthämorrhagischer, teils myelophthisischer Anämie *(Frank)*.

2. Thrombocytolyse im reticuloendothelialen System *(Kaznelson)*. Die durch die Thrombopenie bedingten Blutungen führen schließlich zu einer Erschöpfung des Knochenmarks und zur aplastischen Anämie *(F. Sternberg)*.

3. Funktionelle oder hormonale (Milz, Ovarien) Störung des Knochenmarks. Bei dieser Form findet man im Knochenmark reichlich Megakaryocyten, die aber keine Plättchen abschnüren *(Willi)*.

Eine funktionelle Störung des Knochenmarks oder Thrombocytolyse kann man als Ursache in unserem Falle nicht annehmen.

Die starke Reduktion des roten Knochenmarks und die wahrscheinlich vikarierenden myeloischen Zellherdbildungen in Milz und Lymphknoten, sowie die vielleicht sekundären Veränderungen am Knochen selbst, sind ein Hinweis auf die Annahme, daß in unserem Falle die Ursache der Thrombopenie und aplastischen Anämie in einer primären Myelotoxikose zu suchen ist.

Von der Therapie wäre noch zu erwähnen, daß alle Versuche mit Eisen, Leber- und Vitaminpräparaten fehlschlugen. Von sichtlich guter Wirkung waren die Bluttransfusionen. Die Erfolge aber waren von immer kürzerer Dauer.

Schrifttum.

Frank, E.: Berl. klin. Wschr. **1915 II**. — *Kaznelson:* Z. klin. Med. **83** (1916); **87** (1919). — *Lindguist, Nils:* Mschr. Kinderheilk. **55** (1933). — *Steinberg:* Zbl. Kinderheilk. **25** (1931). — *Sternberg, F.:* Dtsch. med. Wschr. **49 II** (1923). — *Velde, W.:* Arch. Kinderheilk. **107** (1935). — *Willi:* Fol. haemat. (Lpz.) **53** (1935). — *Ullrich:* Z. Kinderheilk. **1932**.

Interne Kinderabteilung des Wilhelminenspitals
in Wien XVI.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. *de Rudder*].)

Coloninterposition.

Ein Beitrag zu den Leibschmerzen im Kindesalter.

Von

Dr. **A. Windorfer.**

(Eingegangen am 18. Juni 1937.)

Mit 2 Textabbildungen.

Das Krankheitsbild der Coloninterposition ist in der Erwachsenenmedizin mehrmals beschrieben worden. In der kinderärztlichen Literatur finden sich jedoch keine derartigen Beobachtungen. Es sei deshalb näher auf dieses Symptomenbild eingegangen, da es nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse haben kann, wie unser unten beschriebener Fall beweist.

Es handelt sich dabei um eine Verlagerung des Colon zwischen Leberkuppe und Zwerchfell.

Wie wir zur Beobachtung dieser Erkrankung kamen, soll im folgenden chronologisch geschildert werden.

Von der behandelnden Ärztin wird uns ein Kind zur Röntgenuntersuchung geschickt, weil die Tuberkulinprobe positiv ist. Pat. steht in Behandlung wegen *Leibschmerzen,* die sich schon über Jahre hinziehen und bis jetzt der Behandlung getrotzt haben. Die zuerst angefertigte Röntgenaufnahme der Lunge zeigt einen eigenartigen Nebenbefund, nämlich unterhalb der rechten Zwerchfellkuppe eine deutliche Luftansammlung; man denkt unwillkürlich an einen Situs inversus incompletus. Bei der Durchleuchtung zeigt sich nun, daß dieser Luftschatten ziemlich groß ist und durch mehrere vertikal verlaufende Aufhellungsstreifen unterteilt ist. Die Magenblase erscheint links (Abb. 1).

Wegen dieses anomalen Befundes wird das Kind zur Ergänzung körperlich untersucht. Dabei fühlt man vergebens nach der Leberresistenz. Mit den Fingerspitzen kann man 1—2 cm unter den rechten Rippenbogen nach oben eindringen, ohne auf ein festes Hindernis zu stoßen. Auch bei der Atmung stößt kein massives Gebilde gegen die tastende Hand. Die Perkussion ergibt von der Lunge nach abwärts tympanitischen Schall; die Leberdämpfung fehlt. Jedoch läßt sich rechts hinten die Dämpfung, die der Leber entspricht, deutlich perkutieren. Zur Klarstellung der Diagnose sollte uns nun noch der Kontrastbrei dienen; wir gaben ihn per os. 8 Stunden nach dem Einnehmen waren die unteren Gebiete des lufthaltigen Gebildes unterhalb des Zwerchfells mit dem Brei angefüllt. Somit war der Beweis erbracht, daß es sich um Dickdarm handelte, der sich zwischen Leber und Zwerchfell geklemmt hatte. Einen sehr interessanten Unterstützungsbefund erhielten wir tags darauf, als wir bei der Durchleuchtung und Übersichtsaufnahme (s. Abb. 2) feststellen konnten, daß nun plötzlich die Leber wieder an ihren normalen Platz zurückgekehrt und das dazwischengetretene Colon verschwunden war. Die *Vervollständigung der körperlichen Untersuchung* und die Aufnahme der Anamnese ergab nun weiterhin: Ein fast 8jähriges Mädchen, erstes Kind gesunder Eltern (2 Geschwister). Guter Allgemeinzustand, etwas dick; 34,5 kg bei einer Größe

von 136 cm. Das Kind macht im ganzen einen etwas müden schlaffen Eindruck, zeigt typische schlechte Haltung mit Hängebauch und Rundrücken. Somatisch ist nichts besonderes vorhanden, lediglich etwas schlaffe und dicke Bauchdecken. Es fehlt, wie oben schon beschrieben, die Leberdämpfung vorne und der Leberpalpationsbefund. An den übrigen Organen sind normale Befunde. Blutbild o. B.

Aus der *Anamnese* geht hervor: Im 2., 3. und 5. Lebensjahr Lungenentzündung; mit $2^1/_2$ Jahren Mundfäule; mit 6 Jahren Tonsillektomie und Adenotomie.

Abb. 1. Unterhalb der rechten Zwerchfellkuppe ist nicht wie sonst der dichte Leberschatten, sondern Luftansammlung; diese ist durch senkrechte Schattenstreifen unterteilt, die den Haustren des Colon entsprechen. Das Colon (Pfeile) ist zwischen Leber und Zwerchfell eingeschoben. Kontrastmahlzeit im Magen.

Mit 4 Jahren haben erstmalig *Leibschmerzen* begonnen. Sie waren der Schilderung nach damals nicht sehr schlimm. Massage, Umschläge und psychische Beeinflussung brachten aber keine Besserung. Seither hat Kind schlechten Appetit und es besteht Neigung zu Obstipation. Etwa vom 5. Lebensjahr an sind die Beschwerden nun deutlich stärker geworden, es traten jetzt richtige *Anfälle* auf mit *Erbrechen*. Diese Koliken waren häufig so, daß das Kind schrie und sich vor Schmerzen krümmte. Nach $^1/_2$—1 Stunde war der Anfall vorbei. Wenn diese Attacken besonders schwer waren, holte die Mutter die Ärztin, die aber leider nie mehr einen Anfall zu sehen bekam. Mit $5^1/_2$ Jahren wurde Kind appendektomiert, da der Blinddarm als Ursache angesehen wurde. Ein Erfolg blieb aus. Die Schmerz-

anfälle traten zeitweise im Abstand von 2—4 Wochen auf, zeitweise auch seltener. Es bestand regelmäßig Erbrechen dabei. Die Mutter sah es dem Kind schon vorher an: es sah schlecht aus, klagte über Müdigkeit und Kopfschmerzen, mußte sich hinlegen. Kurz darauf stellten sich die Leibschmerzen ein, Patientin erbrach. Daß die Schmerzen dabei sehr heftig waren, so daß sich das Kind hin- und herwarf, wurde schon erwähnt. Diese Koliken waren zeitlich nicht irgendwie festgelegt. Wohl waren sie häufig nach der Schule, wenn das Mädchen abgespannt heimkam, aber auch in den Ferien blieben sie nicht aus. In den letzten 1—2 Jahren waren die Anfälle etwas seltener, alle 6—8 Wochen; die Heftigkeit ist aber dieselbe geblieben. Vor $^1/_2$ Jahr begann Pat. auf Rat eines Arztes mit orthopädischem

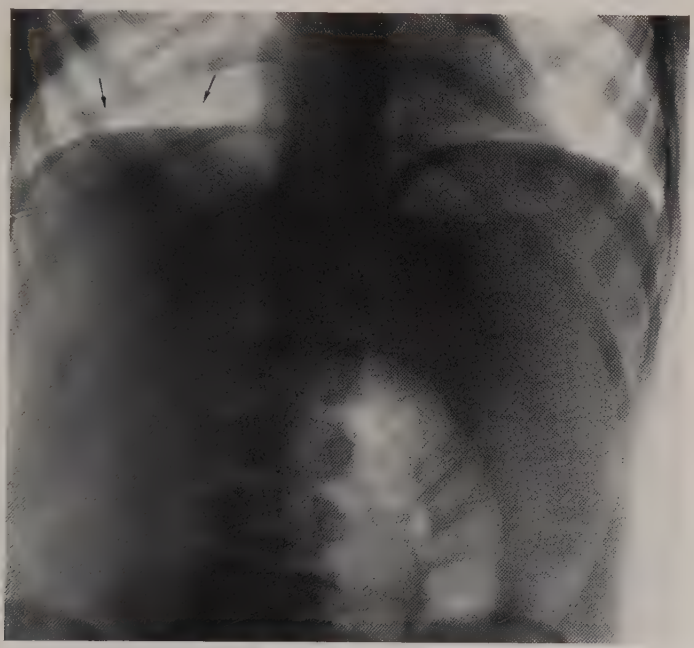


Abb. 2. Aufnahme am nächsten Tag: Leber an normaler Stelle. Coloninterposition verschwunden.

Turnen, führte es aber nicht lange durch. Während dieser Zeit trat nach Schilderung der Mutter vorübergehende Besserung auf.

Nun zur *Beurteilung unseres Befundes:* Wir können wohl mit Recht annehmen, daß es sich im vorliegenden Fall nicht um die banalen Nabelkoliken im Kindesalter handelt, sondern daß zwischen den schweren Anfällen von Leibschmerzen und dem abnormen Leber-Darmbefund ein direkter Zusammenhang besteht. Und zwar führt wahrscheinlich der *Vorgang* des Dazwischentretens des Colons zwischen Leber und Zwerchfell zu solchen ileusartigen Erscheinungen. Man kann sich ja ohne weiteres vorstellen, daß dabei Darmteile ein- und abgeklemmt werden und erst Ruhe eintritt, wenn der Dickdarm sich Platz verschafft hat.

Anatomisch liegen dabei die Verhältnisse so, daß die Leber im ganzen nach hinten gedreht ist. Das ist damit bewiesen, daß auch bei fehlender Coloninterposition und normalem Leberstand (s. Abb. 2) die Leber palpatorisch und perkutorisch vorne nicht zu finden ist. Wir erhoben diesen Befund erstmalig am Tage nach der Untersuchung und nochmals bei einer Nachuntersuchung nach 8 Wochen. Welchen Weg der Dickdarm nimmt, um hinaufzusteigen, ist nicht sicher. Höchstwahrscheinlich sinken die rechten Leberpartien etwas herab und das Colon rückt in den Raum zwischen Leberoberfläche und rechter Thoraxwand und weiter bis unter das Zwerchfell hinauf. Während wir selbst dafür keine Beobachtung haben, schildert *Chilaiditi* diese Art und Weise an Hand eines Röntgenbildes, das den Darm in dieser Phase darstellt. Die Vorbedingungen zu diesem Wandern des Colons und der Leber ist ein besonders langes Mesocolon, das den Dickdarm abnorm beweglich macht und schlaffe Aufhängebänder der Leber. Und zwar ist es das Colon transversum und die rechte Flexur, die, dabei meist gebläht, diesen Lagewechsel vornehmen. Wie man auf der Abbildung feststellen kann und wie es noch deutlicher bei der Breipassage sichtbar wurde, handelt es sich bei dem Kinde gleichzeitig um eine allgemeine *Enteroptose*; denn auch der Magen hängt abnorm weit herab, sein unterer Pol steht fast im Becken. Diese Eingeweideschlaffheit läßt uns das ganze Krankheitsbild recht erklärlich erscheinen. Wir haben es also mit einer gesamten *Enteroptose mit Hepatoptose* und *Coloninterposition* zu tun.

Es sei nun noch kurz auf das *Krankheitsbild im allgemeinen* hingewiesen, mit Berücksichtigung der bisher veröffentlichten Fälle.

So ausgesprochene *Symptome* wie in unserem Fall wurden von anderen Ärzten nicht beobachtet. *Chilaiditi* beschreibt eingehend 3 Fälle von magenkranken Patienten mit gleichzeitig bestehender Coloninterposition. Er sah dabei nie derartige Schmerzanfälle und glaubt, daß selbst der Vorgang der Interposition für den Patienten völlig unbemerkbar verlaufe. Daß wir mit Grund auf einem anderen Standpunkt stehen, ist oben dargelegt. Auch *Landau,* der 6 Fälle erwähnt, glaubt vielfache Beschwerden auf diesen Zustand zurückführen zu müssen.

Als *Ursache* wird starke Abmagerung der Patienten angeschuldigt. Unser Fall läßt sich damit nicht erklären, denn wir haben eher ein dickes als mageres Kind vor uns. Auch ist keine Abmagerung in der letzten Zeit erfolgt. Jedoch trifft die Schlaffheit der Bauchmuskulatur wohl zu und hat sicher Mitschuld an der Anomalie. *Chilaiditi* meint, es fehle infolge der primären Ptose des Magens „der Leber die kissenartige Stütze der darunterliegenden Organe". Dazu kommt ein langer, ungenügend fixierter, eventuell atonischer Dickdarm mit langem Mesenterium und ein gewisser Meteorismus. — Daß der Hängebauch von multiparen Frauen begünstigend wirkt, betont *Landau* und das ist ohne weiteres einleuchtend.

Die *Diagnose* bedient sich der klinischen und röntgenologischen Untersuchung. Mit Sicherheit kann die Diagnose nur röntgenologisch gestellt werden und zwar durch den Befund der Luftansammlung unter der Leber mit deutlicher Haustrenzeichnung und durch die Füllung des Darmes nach Kontrastmahlzeit. Die klinische Untersuchung, die ja immer vorausgeht, kann aber recht wohl Anlaß zu der Wahrscheinlichkeitsdiagnose werden. In diesem Sinne spricht die fehlende Leberdämpfung und der fehlende Lebertastbefund. Dazu kommt noch, was bei uns ja nicht der Fall war, daß dafür meist ein Tumor im Bauch zu tasten ist, der Konsistenz und Größe der Leber aufweist, d. h. man fühlt die nach unten gewanderte Leber. Schwierigkeiten kann die Diagnose insofern machen, als die Coloninterposition ein rasch vorübergehendes Ereignis sein kann. Schöpft man also Verdacht auf Grund des klinischen Befundes und schickt den Patienten zum Durchleuchten, so ist vielleicht inzwischen Leber und Darm auf den normalen Platz gerückt. Wir selbst fanden ja schon am 2. Tage normale Verhältnisse vor und *Chilaiditi* meint, schon im Verlaufe von 1—2 Stunden kann sich der Zustand ändern.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: In unserem Fall, der mit starken klinischen Erscheinungen einhergeht, natürlich alle schmerzhaften Abdominalerkrankungen im Kindesalter (Nabelkoliken, Appendicitis, Würmer, Ileus usw.). In den übrigen Fällen dreht es sich nur um die Röntgendifferentialdiagnose; dabei kommen in Betracht; Erstens Zwerchfellhernien, jedoch sind diese so gut wie immer links; sie reichen auch bis weit in die Lunge nach oben *(Kienböck)*. Die Kontrastmahlzeit schafft sofort Klarheit. — Zweitens der subphrenische Gasabsceß. Dabei ist aber das Zwerchfell bei der Atmung festgestellt, im Gegensatz zu der Beweglichkeit bei der Coloninterposition. Ferner bildet der Absceß einen horizontalen Flüssigkeitsspiegel, der bei Erschütterung Wellen gibt *(Herz, Hirschfeld, Weinberger)*. — Als dritte Möglichkeit ist noch Luftansammlung unter dem Zwerchfell zu erwähnen, die auftritt infolge von Gasfüllung des Abdomens nach Magen- oder Darmperforation. Hierbei fehlt, wie auch bei 1 und 2 die charakteristische Haustrenzeichnung des Dickdarmes. Außerdem verschiebt sich freie Luft im Abdomen bei verschiedener Lagerung, indem sie immer an den höchsten Punkt steigt. Bei Durchleuchtung im Liegen wandert somit die Luftblase unter die Bauchdecken und die Leber steht an normaler Stelle *(Popper, Weiland)*. Viertens kann es ein Situs inversus incompletus sein. Dieser zeigt wohl Luftansammlung rechts unter dem Zwerchfell, sie entspricht hier aber der Magenblase; dafür zeigt sich links der Leberschatten. Der Brei wird auch da eventuelle Zweifel beheben.

Wenn nun auch die *Behandlung* der Ptosen und der damit in engem Zusammenhang stehenden Coloninterposition zu den undankbaren Aufgaben gehört, so muß man doch versuchen, mit Geduld und System

dagegen anzugehen; denn es handelt sich um ein ausgesprochen chronisches Leiden, das mit zunehmendem Alter und dadurch bedingter Verschlechterung des Muskel- und Bänderapparates verschlimmert wird. Der akute Anfall erfordert Spasmolytica und Wärmebehandlung. Wichtiger aber ist die Behandlung in der übrigen Zeit. Besondere Diät ist wohl nicht nötig und auf die Dauer auch nicht möglich. Natürlich sind stark cellulosehaltige und blähende Speisen einzuschränken; ebenso sind große Einzelmahlzeiten zu vermeiden. Man wird sich als Ziel setzen müssen, den Körper in den bestmöglichen Zustand der Muskelstraffheit zu bringen. Dazu ist orthopädisches Turnen empfehlenswert, wie ja auch eine Besserung bei unserem Kind danach eintrat. Da hierbei die Möglichkeit besteht, einzelne Muskelgruppen besonders zu stärken und in ihrer Kraft systematisch zu steigern, kann so auf Bauch- und Rückenmuskulatur am besten eingewirkt werden.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Coloninterposition bei einem 8jährigen Mädchen berichtet. Seit Jahren bestehende Leibschmerzen mit Kolikanfällen finden darin ihre Erklärung. Diagnose durch das Röntgenverfahren. Kurze Übersicht über das Krankheitsbild unter Einbeziehung der bisher veröffentlichten Fälle.

Literatur.

Assmann: Klinische Diagnostik der inneren Erkrankungen. Leipzig 1924. — *Chilaiditi:* Fortschr. Röntgenstr. **16**. — *Herz:* Wien. klin. Wschr. **1907 II**, 1463. *Hirschfeld:* Dtsch. Klin. **1905**, 419. — *Kienböck:* Z. klin. Med. **62**, 321 (1907). — *Landau:* Wanderleber und Hängebauch der Frauen. Berlin 1885. — Lehrbuch der Röntgendiagnostik von *Schinz-Bänsch-Friedl*, Bd. 2. Leipzig 1932. — *Popper:* Dtsch. med. Wschr. **1915 II**, 1034. — *Weiland:* Münch. med. Wschr. **1915 I**, 537. *Weinberger:* Med. Klin. **1908, I,** 584.

Frankfurt a. M.-Süd 10, Eschenbachstr. 14,
Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der internen Abteilung des *Mautner-Markhof*schen Kinderspitales der Stadt Wien. — Vorstand: Professor *E. Nobel.*)

Beitrag zur Frage des Nahrungsbedarfes der Frühgeburten.

Von

Dr. **Josefine Tanz** und Dr. **Helene Unger.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1937.)

Überblickt man die Arbeiten hinsichtlich der Ernährung frühgeborener Kinder, so findet man nicht nur bei verschiedenen Autoren, sondern sogar bei ein und demselben grundverschiedene Angaben über den notwendigen Nahrungsbedarf dieser Kinder. Es drängt sich dabei unwillkürlich die Frage auf, wieso diese abweichenden Meinungen entstanden sein können. Zur Erklärung dafür sind vielleicht mehrere Ursachen anzuführen.

1. Da das Frühgeborene oft *kein Nahrungsbedürfnis* äußern kann (schlecht ausgebildeter Saugreflex, mangelndes Hungergefühl), fehlt in diesen Fällen die natürliche Beurteilung der notwendigen Nahrungsmenge und die geforderte Calorienanzahl ist das Resultat theoretischer Überlegungen.

Finkelstein. Das Frühgeborene hat einen erhöhten Nahrungsbedarf, da eine erhöhte Wärmeabgabe durch ein anderes Verhältnis von Körperoberfläche zur Körpermasse besteht.

v. Pfaundler. Die auf die Masseneinheit berechnete Zunahme (Lebenspotential) ist bei Frühgeborenen bedeutend größer als bei ausgetragenen Kindern. Daraus folgt, daß der Calorienbedarf der Frühgeburten größer sein müßte als bei den normalen Kindern.

v. Reuss. Der relative Nahrungsbedarf der Frühgeburt liegt höher als der des normalen Kindes, denn es braucht ein 10 kg schweres Kind weniger Calorien pro Kilogramm als ein Neugeborenes mit 3 kg.

2. Ein weiterer zur Erklärung dienender Faktor ist die häufige Gleichsetzung der Begriffe *Untermassigkeit* und *Frühgeburt.* (Ein Kind wird im allgemeinen als Frühgeburt angesehen, dessen Geburtsgewicht unter 2500 g liegt) und

3. Die Vernachlässigung der *Ätiologie* der Frühgeburt. Es ist ja nicht gleichgültig, ob es sich um Kinder gesunder Mütter handelt, bei denen es zur Frühgeburt durch ein Trauma oder durch einen operativen Eingriff wegen einer Beckenanomalie der Mutter kam, oder ob man es mit Frühgeburten chronisch infektionskranker oder konstitutionell geschädigter Mütter zu tun hat.

Im allgemeinen herrschen zwei extreme Ansichten vor: Die einen geben einen höheren Calorienbedarf als bei normalen Kindern an, andere stehen aber auf dem Standpunkt, daß der Nahrungsbedarf der Frühgeburt gleichzusetzen sei dem normaler Kinder. Einige Autoren schlagen

sogar eine Minimalernährung für die erste Zeit vor, da gerade bei Frühgeborenen die Gefahr einer Ernährungsstörung durch Überschreiten der Toleranz sehr groß sei.

Beträgt der Energiequotient $\left(\frac{\text{Cal. 24 Stunden}}{\text{Istgewicht}}\right)$ des normalen Säuglings 100—120 im ersten Quartal, so finden wir bei den Verfechtern des hohen Calorienbedarfes Angaben bis 200 und mehr Calorien.

		Energiequotient
Finkelstein	1924	90—120, eventuell bis 140
Yllpö	1924	120—160
Lust	1929	120—150
Hamburger	1926	120—150
	1932	130—140
v. Reuss	1929	120—150
v. Pfaundler Physiologie, Ernährung und Pflege Neugeborener 1924 — *Budin* .		etwa 140
— *Solge* . .		130—150
— *Birk* . .		150—160 (1 Fall m. Geburtsg. 860 g)
— *Oberwarth*		110—170 (Durchschnitt 140)
Straßburger Kinderklinik . .	1931	sogar Werte bis 260 Cal. (Geburtsg. 1000—1500 g)
Ribadeau-Dumas	1935	Unter 2 kg Geburtsg. 150—200 Cal. Zwischen 2 und 3 kg 120—150 Cal.
Sala Sauchez	1935	1. Monat 140—160 Cal. 2. Monat 150—190 Cal.

Für eine knappe Ernährung treten ein:

		Energiequotient
Langer	1926	75
Zellner		100—120
Czerny-Keller	1906	100—120
Rott		100
Birk		etwa 100
Yllpö	1931	75
Nobel	1928	unter 100 ($^3/_{10}$ des Maximums)

Das *Pirquet*sche Ernährungssystem hält sich auch an die Minimalernährung, und *F. Basch* konnte vor 5 Jahren, wenn auch nur an einem sehr kleinen Material (aus der Säuglingsstation des *Mautner Markhof*schen Kinderspitals in Wien) zeigen, daß das Gedeihen der Frühgeburten nach dem *Pirquet*schen System gewährleistet ist. Da nun aber in letzter Zeit wieder an maßgebenden Stellen betont wurde, daß die Frühgeburten unbedingt nur bei einem hohen Energiequotienten gedeihen, haben wir an einem seither vermehrten Material die Untersuchungen von *F. Basch* ergänzt.

Von den 40 zur Verfügung stehenden Krankengeschichten konnten wir nur 23 für unseren Zweck verwenden, da 15 Kinder in den ersten Lebenstagen an Pneumonie, 2 an Lebensschwäche starben.

Wie bekannt, erfolgt die Berechnung des Nahrungsbedarfes nach dem *Pirquet*schen Ernährungssystem aus der Sitzhöhe und nicht nach dem Gewicht. Das Quadrat der Sitzhöhe ist das Maximum der

Nahrungsmenge. Als Nahrungseinheit gilt nicht die Calorie, sondern 1 Nem, das dem Nährwert von 1 g Milch entspricht und welches zur Calorie in einem konstanten Verhältnis steht, nämlich $^2/_3$ Calorien beträgt.

Es wird nun bei der Ernährung der Frühgeburten mit einer Nährwertmenge von $^{0,5}/_{10}$ bis $^1/_{10}$ des Maximums begonnen und allmählich in den ersten 2—3 Wochen bis auf $^3/_{10}$ gesteigert, welche das Minimum der Nahrungsmenge nach *v. Pirquet* darstellen. (Nahrungsminimum = jene Nahrungsmenge ausgerechnet in Nem, welche beim normalen Kinde gerade ausreicht, um es bei Muskelruhe in Körpergleichgewicht zu halten.) Die Frühgeburten bekommen durchwegs Frauenmilch, welche eventuell durch Zuckerzusatz angereichert ist. Die Frauenmilch gilt ja unbestritten als beste Ernährungsart der Frühgeburt. Die Nahrungszufuhr erfolgt mit Flasche oder Löffel. Die Sondenfütterung trachten wir womöglich zu vermeiden.

Da der Nahrungsbedarf der Frühgeburten

Tabelle 1. (N.E.)

Alter	Gewicht	Länge	Sitzhöhe	Nahrungsmittel	Nahrungsmenge	Nährwert Nem.	Nährwert Cal.	DN-Siqua	E. Q.	Art der N.-Zufuhr	Zahl der Mahlzeiten	Gramm pro Mahlzeit	Gewichtszunahme in g	Bemerkungen
1. Tag	1450	38	25,5											
2. „	1380	38	25,5	Hu [1]	25	25	17	$^{0,3}/_{10}$	12	Flasche	5	5		
3. „	1340			„	50	50	33	$^{0,8}/_{10}$	25		10	5		
4. „	1280			„	50	50	33	$^{0,8}/_{10}$	25		10	5		
5. „	1300			„	70	70	47	$^{1,1}/_{10}$	36	Flasche	10	7		
6. „	1280			„	70	70	47	$^{1,1}/_{10}$	36		10	7		
1 Woche	1260			„	100	100	66	$^{1,5}/_{10}$	50		10	10	—	120
2 Wochen	1340			„	140	140	93	$^{2,1}/_{10}$	71	Flasche	10	14	+	80
3 „	1440	40,5	26,5	„	140	140	93	$^{2,1}/_{10}$	66		10	14	++	100
1 Monat	1540	40,5	26,5	„	170	170	113	$^{2,5}/_{10}$	75		10	17	++	100
$1^1/_2$ Mon.	1740			„	210	210	140	$^{3,1}/_{10}$	82		8	26		200
2 „	2080	42	27,5	„	280	280	187	$^{3,5}/_{10}$	90	Flasche	8	35		340
$2^1/_2$ „	2220	44	28,5	„	330	330	220	$^{4,4}/_{10}$	100		6	55		140
3 „	2580	45,5	29	„	330	330	220	$^{4,4}/_{10}$	85		6	55		360
$3^1/_2$ „	2820			Hu + Sibo [2]	390	390	260	$^{4,4}/_{10}$	92		6	65		240
													+1440	

Mit $2^1/_2$ Mon. Kraniotabes.
Rosenkranz
Quarzlampenbestrahlung
Gesund entlassen.
Verdoppelung des Gewichtes mit $3^1/_2$ Monaten.

[1] *Hu* = Lac humanum. — [2] *Sibo* = Gleichnahrung aus Kuhmilch. Zusammensetzung: $^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Wasser + 8,5 % Zucker; 100 g = 100 Nem.

in allen Arbeiten in Calorien angegeben ist, mußten wir unsere Werte von Nem in Calorien umrechnen. Wir haben von unseren Fällen Tabellen angelegt, in welchen in der ersten Woche täglich, bis zum ersten Monat wöchentlich und dann in Abständen von halben Monaten das Verhalten von Gewicht und Länge bei der jeweils zugeführten Nahrungsmenge ausgedrückt in Nem und Calorien eingezeichnet und auch der entsprechende Energiequotient berechnet wurde (s. Tabelle 1).

Um das Verhältnis des Gewichtes zu den zugeführten Zehnteln des Maximums und dem entsprechenden Energiequotienten übersichtlicher zu gestalten, haben wir die Werte graphisch in Form von Kurven dargestellt (s. Abb. 1).

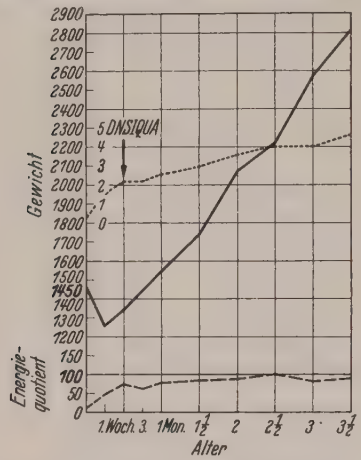


Abb. 1. (N.E.) ——— Gewicht; - - - - - - Energiequotient; .... Zehntel des Maximums (= Dnsiqua).

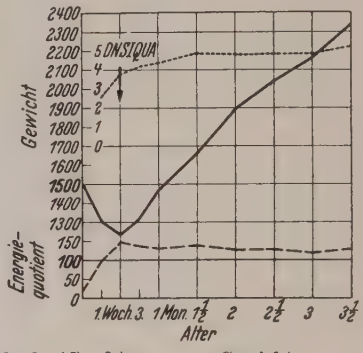


Abb. 2. (G. ♀.) ——— Gewicht; - - - - - Energiequotient; .... Zehntel des Maximums.

Bei Durchsicht sämtlicher Tabellen fanden wir, daß das Minimum ($^3/_{10}$) einem *E.Qu. von 80—100* entspricht und daß bei diesem Minimum *11 von 23 Fällen eine durch längere Zeit dauernde Gewichtszunahme zeigen.* Bis zur Erreichung dieser Nahrungsmenge sieht man bei allen Fällen in der 1. Woche durchwegs Gewichtsabnahme (bei einer Nahrungszufuhr von etwa $^1/_{10}$ des Maximums), die sich in den nächsten 2 Wochen ausgleicht. *Nach Erreichung der $^3/_{10}$ finden wir bei 11 Kindern ein absolutes Ansteigen des Gewichtes,* wie Abb. 1 als Beispiel zeigt.

Die anderen 12 Fälle nehmen erst bei $^{4-5}/_{10}$ vom Maximum, entsprechend einem E. Qu. von 120—145 (Durchschnitt: 130) zu (s. Tabelle 2, Abb. 2).

Hier zeigt es sich, daß die Kurve, welche die zugeführten Zehntel des Maximums darstellt, nicht mit der des Energiequotienten parallel geht, was daraus zu erklären ist, daß ja auch die Zunahme der Sitzhöhe nicht parallel der Gewichtszunahme verläuft, da diese ja schnellere Veränderungen aufweist.

Da häufig angegeben wird, daß der Nahrungsbedarf der Frühgeburten je nach dem Geburtsgewicht ein verschiedener sei (die Frühgeburten

Tabelle 2. (H.G.)

Alter	Gewicht	Länge	Sitzhöhe	Nahrungsmittel	Nahrungsgewicht	Nährwert Nem.	Nährwert Cal.	DN-Siqua	E. Qu.	Art der Nahrungszufuhr	Zahl der Mahlzeiten	Gramm pro Mahlzeit	Zunahme pro Woche	Bemerkungen
1. Tag	2150	44	29,5 87,0											
2. „	2050			Hu.	33	33	22	$0{,}4/_{10}$	11	Sauger	3	11		Wärmekasten, trinkt schlecht
3. „	2000			„	88	88	58	$1{,}1/_{10}$	29	„	8	11		Appetit schlecht
4. „	1980			„	128	128	82	$1{,}5/_{10}$	41	„	8	16		Trinkt besser, kein Wärmekasten mehr
5. „	1990			„	128	128	82	$1{,}5/_{10}$	41	„	8	16		
6. „	1990			„	176	176	117	$2{,}2/_{10}$	58	„	8	22		
1 Woche	1960			„	216	216	144	$2{,}5/_{10}$	72	„	8	27	— 190	
2 Wochen	2000			Sesquihu [1]	202	304	202	$3{,}5/_{10}$	100	„	8	25	+ 40	Appetit gut
3 „	2100	44,5	30,5	Sesquihu + Sesquibo	216	324	216	$3{,}5/_{10}$	103	„	8	27	+ 100	Während der Woche: Temp. — 38. Bronchitis
1 Monat	2100	44,5	30,5	Hu + Sesquibo [2]	270	324	216	$3{,}5/_{10}$	103	„	10	27	—	Bronchitis
$1^1/_2$ Mon.	2170	46	31,5	Hu + Eiweißmilch	430	430	287	$4{,}5/_{10}$	132	„	10	43	+ 70	Vigantol wegen Weichschädel
2 „	2460	48	32	Desgl.	500	500	333	$5{,}5/_{10}$	135	„	8	62	+ 290	Ekzem, Eichenrindenbad
$2^1/_2$ „	2700	49	34	Sibo	510	510	340	$5{,}5/_{10}$	125	„	8	64	+ 240	
3 „	2980	51	35,5	„	575	575	383	$5{,}5/_{10}$	128	„	8	72	+ 280	Gehörgangsekzem
$3^1/_2$ „	3220			„	640	640	426	$5{,}5/_{10}$	132	„	8	80	+ 240	Otitis

[1] *Sesquihu* = $1^1/_2$fache Nahrung aus Frauenmilch. Zusammensetzung: 100 g Frauenmilch + 8,5% Zucker; 100 g = 150 Nem.
[2] *Sesquibo* = $1^1/_2$fache Nahrung aus Kuhmilch. Zusammensetzung: $^3/_4$ Milch + $^1/_4$ Wasser + 12,5% Zucker; 100 g = 150 Nem.

werden gewöhnlich in 3 Gruppen eingeteilt, Geburtsgewicht unter 1500 g, 1500—2000 g, 2000—2500 g), haben wir auch unsere Fälle in diese 3 Gruppen eingeteilt, konnten aber keine wesentlichen Unterschiede in ihrem Verhalten finden.

Bei der Kontrolle der monatlichen Gewichtszunahme kann man feststellen, daß alle Fälle ganz unabhängig vom Geburtsgewicht die nahezu gleiche Gewichtszunahme — allerdings erst im 2. Monat — zeigen, die durchschnittlich 450—500 g beträgt. (Im 1. Monat physiologische Gewichtsabnahme, Gewichtsausgleich.) Die Längenzunahme zeigte Werte von 1,2—2,4 cm. Allerdings haben wir nur 4 Fälle mit einem Geburtsgewicht unter 1500.

Als Beispiele. 1. Fall: Geburtsgewicht 1500, Gewichtszunahme im 2. Monat 440 g. Längenwachstum 1 cm. *2. Fall:* Geburtsgewicht 1600, Zunahme im 2. Monat 470 g, Längenwachstum 1,5 cm. *3. Fall:* Geburtsgewicht 2200, Zunahme im 2. Monat 560 g, Längenwachstum 2,5 cm. *4. Fall:* Geburtsgewicht 2250, Zunahme im 2. Monat 530 g, Längenwachstum 2 cm.

Eine Gewichtsverdoppelung, die nach *v. Pfaundler* im 3. Monat schon eintreten soll, fanden wir nur einmal, und zwar mit $3^1/_2$ Monaten bei einem Geburtsgewicht von 1450 g.

Warum das eine Kind zu dieser durchschnittlichen Gewichtszunahme bei den gleichen äußeren Bedingungen höhere Nährwertmengen braucht als ein anderes, dürfte nicht mit dem verschiedenen Geburtsgewicht zu begründen sein, viel eher ist die Ursache in dem schon anfangs erwähnten Faktor der Ätiologie der Frühgeburt zu suchen. Leider konnten wir diesen Faktor wegen der Kleinheit des zur Verfügung stehenden Materials und der mangelhaften anamnestischen Angaben nicht berücksichtigen. Besonders hervorheben möchten wir noch, daß wir durch unsere Ernährungsart, die anfangs *immer* eine Minimalernährung ist, keinen einzigen Fall von Ernährungsstörung durch Toleranzschädigung hatten. Nach den ersten Wochen wird jede Schematisierung vermieden und als Richtlinie für die Ermessung des Nahrungsbedarfes gilt dann nur das Gedeihen des Kindes (Appetit, Wohlbefinden, Verhalten des Gewichtes) (s. Abb. 2).

Da viele Autoren aber immer wieder über ihre guten Erfolge bei anderen Ernährungsarten mit weit höheren Energiequotienten berichten, so glauben wir nach unseren Beobachtungen abschließend sagen zu können, daß es ganz unmöglich ist, die Frage des Nahrungsbedarfes der Frühgeburt einheitlich zu lösen und für *alle* Frühgeburten gültige Werte festzulegen. *Doch erscheint uns ein Versuch mit einer Minimalernährung gerade in den ersten Lebenswochen für ratsam, da diese ein zwar langsames, aber gefahrloses Gedeihen der Frühgeburt gewährleistet.*

Interne Abteilung des *Mautner-Markhof*schen Kinderspitals der Stadt Wien.

(Aus der Mailänder Universitäts-Kinderklinik. — Vorstand: Prof. *I. Nasso.*)

Beitrag zur Kenntnis der akuten erythrämischen Myelose des Säuglingsalters.

(Eine typische Erythroblastenkrankheit.)

Von

Dr. **Franz Tecilazic.**

(Eingegangen am 19. Juni 1937.)

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Autoren mit einigen hämatologischen Krankheitserscheinungen im Kindesalter beschäftigt, die charakterisiert sind durch den Übergang einer großen Anzahl von unreifen Blutzellen in die Blutbahn. Diese krankhaften Formen, seit langem schon bekannt, in letzter Zeit aber neu individualisiert, sind unter einer einheitlichen Gruppe vereinigt worden und segelten unter dem Namen der Erythroblastosen oder, wie *Lehndorff* vorschlug, Erythroblastenkrankheiten. In diesem neuen Kapitel der Blutaffektionen des Kindesalters sind Formen eingeschlossen, die untereinander sehr verschieden sind, sei es, was klinische Symptome, sei es, was Zeitpunkt des Auftretens, sei es, was den Verlauf betrifft. Das charakteristische dieser Krankheitsformen besteht in einer merklichen Hyperplasie und Metaplasie des myeloischen Gewebes mit Immision unreifer roter Blutzellen in den Blutkreislauf.

Um von einer Erythroblastenkrankheit sprechen zu können, sind 3 verschiedene Vorbedingungen notwendig, und zwar 1. die Anzahl der Erythroblasten muß genügend hoch sein, denn auch in physiologischen Verhältnissen kann man eine gewisse Zahl von Erythroblasten im Blutkreislauf vorfinden. 2. Die Erythroblastämie muß eine gewisse Zeit hindurch bestehen, d. h. sie darf nicht den Charakter einer vorübergehenden Episode einer erythropoetischen Reaktion tragen, wie es bei der einfachen Anämie, hämolytischen Anämie und medikamentösen Reizung des Knochenmarkes vorkommt. 3. Die Erythroblastämie darf nicht vergesellschaftet sein mit einer überwiegenden Mehrheit von unreifen Zellen der weißen Serie; denn in diesem Falle (Leukämie) würde das Vorhandensein von Erythroblasten im peripheren Blute nichts anderes bedeuten als ein einfaches Reizphänomen.

Auf der Basis dieser fundamentalen Richtlinien und bei Ausschluß der perniziösen Anämie, die mehr durch die Anwesenheit einer Megaloblastose als durch die Erythroblasten charakterisiert ist, teilt *Lehndorff* seit neuem die erythroblastischen Erkrankungen in 2 Gruppen ein: 1. die fetalen Erythroblastosen (universeller Hydrops, schwerer Ikterus und kongenitale Anämie), 2. die Erythroblastose im Kindesalter (Erythro-

blastenanämie von *Cooley*, familiäre Anaemia splenica, beschrieben von *Auricchio* und *Cerza*, eine Form jedoch, die *Lehndorff* gleichstellt der *Cooley*schen Anämie und die *Jaksch-Hayem*sche Anämie).

Diese Klassifikation, von vielen anderen Autoren (*Pèhu*, *Cooley*, *Fanconi*, *Crawford*, *Parker* u. a.) beibehalten, erwägt nicht, ob die Erythroblastämie das fundamentale hämatologische Symptom ist oder ob es sich dagegen an eine Veränderung des granulopoetischen Gewebes anschließt, ein Unterscheidungsmerkmal, das nach unserer Meinung von größter Bedeutung ist für das genaue Erkennen der verschiedenen pathologischen Formen. Keiner der obengenannten Verfasser zieht bei der Klassifikation der erythroblastischen Krankheiten jenen pathologischen Prozeß in Erwägung, den *Di Guglielmo* vor etwa 10 Jahren in seinen Einzelheiten beschrieb und das Krankheitsbild als akute myeloische Erythrämie oder akute Erythrämie bezeichnete. Die Einteilung, vorgeschlagen von *Di Guglielmo*, hat den Vorteil — außer letztgenannte Krankheit in Betracht ziehen — jene Krankheitsbilder, ausgezeichnet nur durch die Anwesenheit von Erythroblasten im peripheren Blute, von denen zu trennen, in welchen die Erythroblastämie vom Übergang unreifer Blutzellen der weißen Serie in die Blutbahn als Ausdruck einer Alteration des erythro- und granulopoetischen Gewebesystems begleitet ist.

Di Guglielmo nimmt in die erste Gruppe die erythrämische Myelose auf, bei der die ganz akut verlaufende Erythrämie des Neugeborenen (fetale Erythroblastose nach *Rautmann*, *Icterus gravis*), die akute Erythrämie und chronische Erythrämie (Erythroblastämie von *Cooley*) eingeschlossen sind; in die zweite Gruppe zieht er die erythroleukämische Myelose hinein, und zwar die akute Erythroleukämie der Neugeborenen (Erythroleukoblastose nach *Gierke*), die infantile Erythroleukämie (oder *Jaksch-Hayem*sche Anämie und die chronische Erythroleukämie von *Di Guglielmo*). Diesen zwei Gruppen gesellt sich jene der leukämischen Myelose, die kongenitale akute Leukämie, die akute und chronische Leukämie hinzu.

Die akute erythrämische Myelose oder akute Erythrämie ist bisher nicht in den Erythroblastenkrankheiten eingeschlossen worden, wie wir bereits erwähnten. Dies darf nicht verwundern, da die bisher beschriebenen Fälle im Kindesalter ganz gering sind und alle ganz neueren Datums. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß diese Seltenheit nur eine scheinbare ist und daß diese Krankheitserscheinung mit anderen Blutkrankheiten des Kindesalters und vor allem mit der *Jaksch-Hayem*schen Anämie verwechselt wurde. Wir wissen ganz gut, daß bis vor wenigen Jahren zur Diagnose einer solchen Anämie die zahlenmäßige Verminderung der roten Blutkörperchen, begleitet mit Splenomegalie, genügend war. Wenn man bedenkt, daß diese zwei Symptome bei der akuten Erythrämie immer sehr evident sind, ist es leicht zu verstehen, daß viele Fälle dieser Erkrankungen als *Jaksch-Hayem*sche Anämie angesehen wurden.

Zweck dieser Arbeit ist der, die Aufmerksamkeit auf die akute Erythrämie im Kindesalter zu lenken, eine Erkrankung, die bisher nur von

italienischen Autoren beschrieben worden ist. Weiters, auf Grundlage des Studiums der bisher beschriebenen Fälle, das klinische Krankheitsbild und den Verlauf, wieweit es möglich ist, zu präzisieren und seine nosologische Individualität in bezug auf einige andere Hämopathien des Kindesalters gegenüberzustellen. Wir halten es nicht für unnütz, die bisher publizierten Fälle ganz kurz zusammenzufassen, damit sich der Leser über die Konstanz der verschiedenen klinischen und hämatologischen Symptome besser Rechenschaft geben kann.

Die Fälle der akuten Erythrämie des Erwachsenen (16 an der Zahl) sind neuestens von *Storti* (1936) gesammelt worden, aber nicht alle können nach Meinung des Autors ohne weiteres als typische Fälle betrachtet werden. Nach der Arbeit des *Storti* sind weitere 3 Fälle beschrieben worden, so daß im ganzen 19 zu verzeichnen sind. Vom Kindesalter existieren 7 Fälle von akuter Erythrämie, von denen ich selbst 3 an der Kinderklinik in Mailand beobachten konnte. Sie wurden im Jahre 1933 von *Noto*, im Jahre 1936 von *Pouché*, 1937 von *Bocchini* publiziert. Von den 4 anderen wurde der 1. Fall von *Prebil* im Jahre 1933 an der pädiatrischen Klinik in Messina (Vorstand Prof. *Nasso*) beschrieben, weitere von *Lattes* 1932, von *Vasile* 1933, von *Miraglia* 1936.

1. Fall. Prebil (klinischer Beitrag zum Studium der erythrämischen Myelose, 1931).

G. Santi, 8 Monate alt, aus Messina. Das Kind hat 4 Geschwister, von denen 2, das Erst- und das Viertgeborene, im Alter von 15 bzw. 5 Monaten an einer Krankheit, charakterisiert durch irreguläres Fieber und Blässe, in wenigen Monaten gestorben sind. Der Säugling, an der Brust ernährt, hat im Alter von 4 Monaten etwa angefangen, blasse Gesichtsfarbe anzunehmen; die Blässe hat sich nach und nach vermehrt. In den letzten Wochen vor Aufnahme in die Klinik ist ab und zu Fieber aufgetreten.

Beim Eintritt in die Klinik präsentiert der Patient ausgesprochene Blässe und stark herabgekommenen Ernährungszustand; Skelet normal; kein Zeichen von Rachitis; die Milz ist hart und überragt den Rippenbogen um einen Finger; auch die Leber ist vergrößert. Wassermann: Negativ. Blutbild: 2,2 Millionen rote Blutkörperchen, Hämoglobin 22 (F.I. 0,5), kernhaltige Zellen 122 000 pro Kubikmillimeter, unter diesen 96 000 Erythroblasten, 11 400 Granulocyten, 14 600 Lympho- und Monocyten. Differentialzählung: Megaloblasten 0,2; basophile Erythroblasten 3,6; polychromatische Erythroblasten 65,1; orthochromatische Erythroblasten 10; Myeloblasten 0,1; Myelocyten 0,2; Metamyelocyten 1,2; neutrophile Leukocyten 8,2; Lymphocyten 8,4; Monocyten 3; starke Anisocytose und Erythroblasten in Mitose. Die Zahl der Blutplättchen ist bedeutend vermindert. Das Milzpunktat zeigt Vorhandensein von zahlreichen basophilen Erythroblasten und außerdem einige unreife Zellen der Granulocytenserie. Nach einigen Tagen, die mit mäßigem Fieber einhergingen, hat das Kind auf Wunsch der Eltern die Klinik verlassen. Man hat in Erfahrung gebracht, daß es nach 20 Tagen an einer Bronchopneumonie, also etwa 5 Monate nach Beginn der Krankheit, gestorben ist.

2. Fall. Lattes (akute Erythrämie von normalplastischem Typ bei einem Säugling, 1932).

I. Anna, 7 Monate alt, aus Neapel. Zwei Geschwister sind in den ersten Monaten, eines wegen eines Traumas, das andere an Bronchopneumonie gestorben. Drei andere Geschwister freuen sich guter Gesundheit. Das Kind, an der Brust

ernährt, zeigte seit 2 Monaten ausgesprochene Blässe und präsentiert subfebrile Temperaturen in den Nachmittagsstunden. Bei Eintritt in die Klinik beobachtete man eine auffallend blasse Hautfarbe und stellte eine merkliche Leber- und Milzvergrößerung fest. Die Milz fühlte sich hart an und reichte ungefähr bis zum Nabel heran. Die Leber ging ungefähr drei Finger breit über den Rippenbogen hinaus; Skelet normal; Wassermann sowie Serumagglutinationen und Pirquet negativ. Blutbild: Rote Blutkörperchen 1,8 Millionen, Hämoglobin 25 (F.I. 0,69); kernhaltige Zellen 264 848 pro Kubikmillimeter, Hämocytoblasten 1 536; Erythroblasten 258 628; Granulocyten 4 684. Differentialzählung: Hämocytoblasten 0,58, basophile Erythroblasten 56,46; polychromatische Erythroblasten 32,94, orthochromatische Erythroblasten 8,27; Myelocyten und Metamyelocyten 0,07, neutrophile Leukocyten 1,68. Auffallende Poikilocytose und mäßige Anisocytose. Die Zahl der Blutplättchen ist stark vermindert Im Abstrich des Knochenmarkes beobachtet man eine Prävalenz basophiler und polychromatischer Erythroblasten, die oft nestartig angeordnet sind, einige wenige unreife Zellen der Granulocytenserie und vereinzelte Megakariocyten. Das Kind ist nach 5 Tagen gestorben, somit ungefähr 2 Monate nach Beginn der Krankheit, die subfebrilen Verlauf nahm.

3. Fall. Noto (erythromegaloblastische Myelose bei einem Säugling. Ein klinischer Beitrag 1933).

M. Flebiano, 8 Monate alt, aus Mailand. Erstgeborener, 1 Monat hindurch an der Brust, dann mit Kuhmilch ernährt. Seit etwa 4 Monaten präsentierte das Kind Blässe und alltäglich Fieber (38—38,5°). Bei Aufnahme in die Klinik bemerkte man blasse Farbe der Haut und eine stark ausgebildete Leber- und Milzvergrößerung. Die Milz fühlte sich hart an und reichte bis zur Spina iliaca ant. sup. Die Leber ging etwa drei Finger breit über den Rippenbogen hinaus; geringe Anzeichen von Rachitis. Wa.R., Intradermoreaktion nach *Manteaux* und Serumagglutinationen negativ. Blutbild: rote Blutkörperchen 2,5 Millionen, Hämoglobin 30 (F.I. 0,6); kernhaltige Zellen 64 130 pro Kubikmillimeter; Hämocytoblasten 2200; Erythroblasten 50 000; Granulocyten 8 500; Lympho- und Monocyten 3 430; Differentialzählung: Hämocytoblasten 3,4; Megaloblasten 6,1; basophile Erythroblasten 37,3; polochromatische Erythroblasten 14,2; orthochromatische Erythroblasten 17,2; Myeloblasten 0,4; Myelocyten 3,2; neutrophile Granulocyten 9,3; Lymphocyten 3,3; Monocyten 1,9; *Rieder*sche Zellen 2,3; Hämohistioblasten 0,7; ausgesprochene Poikilocytose, Thrombocyten stark herabgesetzt. Milzpunktionsabstrich: zahlreiche basophile Erythroblasten und Hämocytoblasten. Das Knochenmark weist eine merkliche Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes mit geringer Anzahl der Granulocyten auf. Das Kind verblieb 20 Tage in der Klinik, während welcher Zeit sich das Allgemeinbefinden stark verschlechterte. Das Fieber zeigte hohe Grade an und verlief intermittierend, nur in den letzten Tagen ähnelte die Fieberkurve einer Kontinua wegen Auftretens bronchopneumonischer Herde. Während des kurzen Klinikaufenthaltes ist eine antiluetische Kur eingeleitet worden. Wenige Tage vor dem Tode hat das Blutbild folgende Ergebnisse aufgewiesen: Rote Blutkörperchen 1,5 Millionen, Hämoglobin 25 (F.I. 0,83), kernhaltige Zellen 61 000 pro Kubikmillimeter; Hämocytoblasten 2 200; Erythroblasten 50 000; Granulocyten 6 300; Lympho- und Monocyten 2 500. Die Differentialzählung ist fast unverändert geblieben, mit Ausnahme einer leichten Verminderung der weißen Blutkörperchen. Exitus etwa 4 Monate nach Beginn der Krankheit.

4. Fall. Vasile (*Jaksch-Luzet*sche Krankheit nach erythrämischem Typ, 1933).

B. Rosa, 16 Monate alt, aus Sizilien stammend. Die Mutter hatte zwei Schwangerschaften, von denen die erste im dritten Monate unterbrochen wurde. Das Kind ist an der Brust ernährt worden. Entwicklung und Wachstum regulär. 2 Monate vor der Aufnahme zeigte das Kind blasse Hautfarbe, die an Intensität immer mehr zunahm. Seit 10 Tagen ist mäßiges irreguläres Fieber aufgetreten.

Bei der Untersuchung im Ambulatorium stellt man auffallende Blässe und Hepatosplenomegalie fest. Milz und Leber reichten ungefähr 2—3 Finger breit über den Rippenbogen hinaus. Das Kind wies Zeichen von Rachitis auf. Wassermann- und Tuberkulinreaktion (intraderm) negativ. Blutbild: Rote Blutkörperchen 3,8 Millionen; Hämoglobin 40 (F.I. 0,53); kernhaltige Zellen 27 880 pro Kubikmillimeter; Erythroblasten 22 000; Granulocyten 3600; Lympho- und Monocyten 2820; Differentialzählung: Hämohistioblasten 0,2; basophile Erythroblasten 5,9, polychromatische 44; orthochromatische 29,3; Myelocyten 0,2; polynucleäre Granulocyten 10,9; Lymphocyten 6, Monocyten 3,3; *Türk*sche Zellen 0,2; starke Aniso- und Poikilocytose; Blutplättchen 90 000 pro Kubikmillimeter; Minimumresistenz der Erythrocyten für hypotonische Salzlösungen 4,5; Maximumresistenz 0,2. Im Milzpunktat zahlreiche Erythroblasten, größtenteils basophile, die nach Nestern verteilt sind. Das Knochenmark weist eine starke Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes und wenige granulierte Zellen auf. Während der ersten 8 Tage Klinikaufenthaltes verschlechtert sich merklich das Allgemeinbefinden der Kleinen. Auf Wunsch der Eltern wird das Kind nach 20 Tagen fortgenommen. Bei einem zweiten Eintritt in die Klinik hat sich das Allgemeinbefinden noch mehr verschlimmert. Die Blässe ist noch mehr an Augen auffallend, der Milztumor vergrößert. Das Blutbild ergibt: Rote Blutkörperchen 1,8 Millionen, Hämoglobin 22 (F.I. 0,61), kernhaltige Zellen 56 400; Erythroblasten 21 580; Granulocyten 29 000; Lympho- und Monocyten 5220; Differentialzählung: Basophile Erythroblasten 21,6; polychromatische Erythroblasten 12,3; orthochromatische 4,3; vielkernige Leukocyten 52,5; Lymphocyten 6,2; Monocyten 3,1. Während des zweiten Aufenthaltes, der 14 Tage dauerte, wurde eine Lebertherapie eingeleitet (täglich 100 g frische Leber), die aber nicht eine Verschlimmerung des Allgemeinbefindens verhindern konnte. Das Kind wurde nach 2 Monaten neuerdings in ganz schwerem Zustande der Klinik überwiesen. Die Milz fühlte sich hart an und reichte ungefähr zwei Finger breit über den Nabel hinaus. Die Leber reichte ungefähr drei Finger breit über den Rippenbogen hinaus. Blutbild: Rote Blutkörperchen 1,3 Millionen; Hämoglobin 17 (F.I. 0,65); kernhaltige Zellen 100 050 pro Kubikmillimeter, Erythroblasten 58 850; Granulocyten 18000; Lymphocyten 23 900; Differentialzählung: Basophile Erythroblasten 9,2; polychromatische Erythroblasten 31,8; orthochromatische Erythroblasten 18,9; neutrophile Granulocyten 17,2; Lymphocyten 22,9. Nach einigen Tagen wird das Kind in hoffnungslosem Zustande heimgeschickt und stirbt bald darauf. Die Krankheit dauerte ungefähr 5 Monate.

5. Fall. Pouché (Beobachtung eines Falles von Erythrämie bei einem 6 Monate alten Säugling, 1936).

M. Giancarlo aus Mailand. Die Mutter, 26 Jahre alt, hatte zwei Schwangerschaften, von denen die erste im zweiten Monate unterbrochen wurde. Die Mutter zeigte im Blutbild eine Hypoglobolie (2,7 Millionen) und Anisocytose auf. Blutkörperchenresistenz und andere Blutproben normal. Der Vater, 25 Jahre alt, wies eine leichte hypochronische Anämie auf und eine leichte Herabsetzung der Blutkörperchenresistenz. Ein Kind seiner ersten Frau wies gleichfalls eine leichte Hyperglobolie auf. Obengenanntes Kind ist regelrecht ausgetragen worden, wog bei der Geburt 3200 g und hatte Muttermilchernährung. Wachstum und Entwicklung normal; keine Krankheit bis auf die jetzige. Die Eltern bemerkten, daß das Kind seit einigen Tagen auffallend blaß wurde und nachmittägige Temperaturerhöhungen hatte. Bei Eintritt in die Klinik stellte man Blässe der Schleimhäute und der Haut fest, außerdem Milztumor, der bis zum Nabel reichte. Wassermann- und Tuberkulinreaktion *(Manteaux)* negativ. Die Blutuntersuchung ergibt: 2,3 Millionen rote Blutkörperchen, Hämoglobin 40 (F.I. 0,85); kernhaltige Zellen 34 000; Erythroblasten 21150; Granulocyten 5850; Lympho- und Monocyten 7000. Differentialzählung: Basophile Erythroblasten 0,7; polychromatische Erythroblasten 39,8; orthochromatische Erythroblasten 11,8, Myelocyten 1,5; Metamyelocyten 9,1;

neutrophile Leukocyten 8,7; Lymphocyten 18,5; Monocyten 2,8; *Türk*sche Zellen 0,2, Zellen in Teilung 1,1; Aniso- und Poikilocytose. Das Knochenmark weist eine ausgesprochene Prävalenz unreifer Zellen der roten Serie gegenüber den Granulocyten auf. Während des Aufenthaltes von 1 Monat in der Klinik haben sich die hämatischen Verhältnisse infolge der Lebertherapie etwas gebessert. Während dieser Zeit ist eine subfebrile Temperatur zu verzeichnen. Die roten Blutkörperchen stiegen auf 3 Millionen, während die Erythroblasten auf 1536 zurückgingen. Fortgenommen aus der Klinik wird das Kind wegen Fieber, das nie ganz wich, und wegen Stärkerwerdens der Blässe, nach 1 Monat zurückgebracht. Im Moment der zweiten Klinikaufnahme persistiert ganz unverändert die Splenomegalie. Blutbild: Kernhaltige Zellen 24000; Erythroblasten 16510; Granulocyten 5890; Lympho- und Monocyten 5000; Differentialzählung: Fast unverändert. Man bemerkt ganz wenige unreife Zellen der Granulocytenserie, die Anzahl der Blutplättchen ist normal, Blutungszeit leicht erhöht (10 Minuten), Blutkörperchenresistenz bei hypotonischen Lösungen etwas verändert, Minimum 0,53, Maximum 0,2. Die indirekte *van den Bergh*-Reaktion leicht positiv, Acidität des Magensaftes normal. Es wurde neuerdings eine Leberbehandlung eingeleitet, auf die hin sich das Blutbild nicht besserte, wenngleich sich die Zahl der Erythroblasten auf einem nicht sehr erhöhten Niveau hielt. Auch eine Anzahl von Bluttransfusionen verhinderte nicht die progressive Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Kindes. Nach 20 Tagen Klinikaufenthaltes, die mit relativ hohem intermittierendem Fieber (38—39°) einhergingen, ist folgendes Blutbild zu vermerken: Rote Blutkörperchen 1,6 Millionen, Hämoglobin 30 (F.I. 0,94); kernhaltige Zellen 29010; Erythroblasten 16510; Granulocyten 5200, Lympho- und Monocyten 7300. Differentialzählung: Basophile Erythroblasten 1,2; polychromatische 39; orthochromatische 16,8; Metamyelocyten 2, polynucleäre Granulocyten 16; Lymphocyten 20, Monocyten 5; ausgesprochene Aniso- und Poikilocytose, Blutplättchen normal, Blutungszeit 7 Minuten. Das Kind wird auf Wunsch der Eltern entlassen und stirbt nach $1^1/_2$ Monaten an einer Bronchopneumonie. Die Krankheit dauerte insgesamt etwa 5 Monate.

6. Fall. Miraglia (erythrämische Myelose bei einem Säugling, 1936).

D. M. Ignazio, 15 Monate alt, aus Trapani (Sizilien). Die Mutter, 33 Jahre alt, hatte zwei normale Schwangerschaften; ein Schwesterchen des Kindes, 4 Jahre alt, ist ganz gesund. Das Kind hatte Mutterbrusternährung und ist regelmäßig gewachsen. Im Alter von 8 Monaten ist bei ihm Blässe und intermittierendes Fieber aufgetreten. Das Fieber dauerte, mit Ausnahme kurzer Unterbrechungen, bis zum Eintritt in die Klinik an. Die Blässe ist immer stärker geworden und seit 2 Monaten ist auch eine Vergrößerung des Bauchumfanges aufgetreten. Bei der Aufnahme in die Klinik konstatiert man eine ausgesprochene Blässe der Haut und der Schleimhäute. Außerdem leichte Hautblutungen am Rumpfe. Die Leber reicht ungefähr zwei Finger breit über den Rippenbogen hinaus. Die Milz ist von vermehrter Konsistenz und geht bis ungefähr einen Finger breit über den Nabel hinaus. Das Röntgenbild des Skelets zeigt nur leichte Merkmale von Rachitis an. Wa.R. positiv, Serumagglutinationen und Tuberkulinreaktion nach *Manteaux* negativ. Blutbild: Rote Blutkörperchen 2,2 Millionen, Hämoglobin 30 (F.I. 0,68); kernhaltige Zellen 95000 pro Kubikmillimeter; Hämatocytoblasten 310; Erythroblasten 88350; Granulocyten 5650; Lympho- und Monocyten 950; Differentialzählung: Hämocytoblasten 0,33; basophile Erythroblasten 23; polychromatische Erythroblasten 54; orthochromatische Erythroblasten 16, Myelocyten und Metamyelocyten 1, neutrophile Granulocyten 4,66; Lymphocyten 1; starke Aniso- und Poikilocytose; Thrombocyten leicht vermindert. Das Knochenmark weist eine beträchtliche Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes auf. Die Erythroblasten beobachtet man zu Nestern vereinigt. Zahlreich sind gleichfalls die Hämocytoblasten. Das Kind ist bald nachher auf Wunsch der Eltern von der Klinik

heimgebracht und seither hat man es nicht mehr zu Gesichte bekommen. Es ist nach etwa mehr als 2 Monaten nach der klinischen Beobachtung, also etwa 8 Monate nach Beginn der Krankheit, gestorben.

7. Fall. Bocchini (Beitrag zur erythrämischen Myelose des Säuglings, 1937). D. Wanda, 8 Monate alt, aus Padua. — Vater 30 Jahre alt, gesund, Mutter 27 Jahre alt, gleichfalls gesund. Ihr Blutbild weist keine hämatologischen Veränderungen auf. 7 ihrer Geschwister, die vor ihr geboren sind (2 Schwestern und 5 Brüder), sind alle in den ersten Lebensmonaten aus unbekannter Ursache gestorben. Wanda ist die Zweitgeborene; ein Brüderchen von ihr ist vor 2 Jahren im Alter von 13 Monaten an einer Krankheit gestorben, die 3 Monate dauerte und nach Aussagen der Mutter die gleichen Krankheitserscheinungen aufwies wie jetzt die kleine Wanda. Schwangerschaft und Geburt normal, Ernährung an der Brust, Wachstum regelrecht. Tritt am 31. 12. 36 in die Klinik ein, weil die Mutter seit 1 Monat Blässe und Appetitlosigkeit des Kindes beobachtet. Objektiver Befund: Merkliche Blässe der Haut und der Schleimhäute; Milz vergrößert, überragt ungefähr drei Finger breit den Rippenbogen. Die Leber tastet man ungefähr einen Querfinger unter dem Rippenbogen. Hämatologisches Bild: 2,2 Millionen rote Blutkörperchen, Hämoglobin 30 (F.I. 0,68); kernhaltige Zellen 22 000 pro Kubikmillimeter, Erythroblasten 11 000, Granulocyten 4000, Lympho- und Monocyten 7000; Differentialzählung; basophile Normoblasten 5, polychromatische Erythroblasten 10; orthochromatische Erythroblasten 35; Myelocyten 1; polynucleäre Granulocyten 15; Lymphocyten 15,9; starke Anisocytose und Poikilocytose. Normale Zahl der Blutplättchen; negativ die gewöhnlichen Blutproben. Punktion der Tibia. Das Knochenmark weist ausschließlich Hämocytoblasten und basophile Erythroblasten in etwa gleicher Quantität auf. Auch ist manch seltener basophiler Megaloblast vorhanden. Von den übrigen Knochenmarkzellen befinden sich polychromatische und orthochromatische Normoblasten, sowie Granulocyten in kaum 3—5%. Normale Blutkörperchenresistenz. Direkte Hymans von den Bergh positiv. Wassermann negativ. Intracutanreaktion mit Tuberkulin negativ. Nach 5 Tagen Klinikaufenthaltes, die ohne besondere Krankheitserscheinungen und Fieber verlaufen sind, zeigt das Blutbild eine sichtliche Vermehrung der Erythroblasten im peripheren Blute auf, insofern sie von 11 000 auf gut 60 000 angestiegen sind. Während außerdem beim Eintritt der größte Teil der Zellen von den orthochromatischen repräsentiert wurde (Verhältnis zwischen basophilen, polychromatischen und orthochromatischen 1 : 2 : 7), sind beim zweiten Blutbild in der Mehrzahl die polychromatischen Erythroblasten (Verhältnis 1 : 4 : 2). Unverändert die anderen Zellen. In dieser Zeitperiode begann das Kind mäßiges Fieber (irreguläre Zacken) aufzuweisen. Der Allgemeinzustand verschlimmerte sich zusehends. Auch tritt Anoroxie auf. Nach einer weiteren Woche sind die Erythroblasten auf 110 300 pro Kubikmillimeter gestiegen (Verhältnis 3 : 3 : 1). Hämocytoblasten 16 300; Granulocyten 8200; Lymphocyten 3700; Monocyten 3500; hie und da eine unreife Form der weißen Serie mit leichter Linksverschiebung der Granulocyten (15 400 Leukocyten bei 142 000 kernhaltigen Zellen in der Gesamtzahl), rote Blutkörperchen 1,8 Millionen, Hämoglobin 30 (F.I. 0,85); Reticulocyten 4,7 auf 100 rote, reife Blutkörperchen; das Röntgenbild des Thorax und der Glieder negativ. Negativ die Hämokultur. Nach einer Injektion von 8 ccm Campolon erreicht man nach 24 Stunden einen raschen Abfall der Erythroblasten im peripheren Blute. Die Hämocytoblasten und die basophilen Normoblasten verschwinden zeitweise total, während die polychromatischen und orthochromatischen sich auf 65 000 (unter diesen 34 000 orthochromatische) erniedrigten. Gleichzeitig hat man eine komplessive Verminderung der roten Blutkörperchen (von 2 Millionen auf etwa 1,5 Millionen) beobachtet. Nach 2 Tagen Steigerung auf oszillierende Werte um 2 Millionen herum. Am Ende des zweiten Tages nach der Campoloninjektion beobachtet man eine starke Vermehrung der Reticulocyten, die ungefähr 15—30 Stunden

andauerte. Im Knochenmark beobachtete man eine merkliche Verschiebung gegen die orthochromatischen Erythroblasten mit starker Verminderung der Hämocytoblasten. Diese letzteren Zellen haben sich möglicherweise bei ihrer Reife in Erythroblasten umgewandelt, insofern die Myeloblasten keine Vermehrung erlitten. Der Allgemeinzustand verschlechtert sich indessen immer mehr. Die Zahl der Normoblasten im peripheren Blute hielt sich infolge täglicher Verabreichung von Leberpräparaten (2 ccm Campolon) auf einem Niveau von etwa 100 000. Das Fieber, das früher inkonstant und intermittierend war, nahm jetzt die Form einer Kontinua an (38—39°). In der letzten Woche Auftreten bronchopneumonischer Herde. Trotz dieses Prozesses kam es zu einer bedeutenden Herabsetzung der Granulocyten. Diese Granulopenie ist jedenfalls ins Verhältnis zu setzen mit der merklichen Hyperplasie der roten Zellen. In der Tat, im Abstrich des Knochenmarkes, haben sich die Granulocytenzellen, an und für sich schon niedrig, noch mehr vermindert. Außerdem beobachtete man eine sichtliche Verschiebung gegen mehr reifere Zellen mit deutlicher Verminderung der Myeloblasten. Das letzte Blutbild vom 2. 2. 37 weist folgenden Befund auf: Rote Blutkörperchen 1,6 Millionen, Hämoglobin 28 (F.I. 0,89), Reticulocyten 42‰, kernhaltige Zellen 13 200; Hämocytoblasten 20 000; Erythroblasten 106 000; Granulocyten 1500; Lympho- und Monocyten 4500; Differentialzählung: Hämocytoblasten 15,3; basophile Megaloblasten 1,5; polynucleäre 1,1; Lymphocyten 2; Monocyten 1,4. Exitus am 3. 2. 37, nach 2 Monaten Krankheitsdauer.

Die Autopsie ergab starke Anämie aller inneren Organe; Bronchopneumonie an beiden Lungenbasen, vergrößerte Leber. Die Schnittfläche der Leber zeigte einzelne Zonen von gelblicher Farbe, die auf fettige Degeneration schließen ließ. Die Milz war gleichfalls vergrößert (60 g). An ihrer Schnittfläche bemerkte man kleine, hirsekorngroße, gelbliche Zonen. Pulpa gut erhalten. Die Röhrenknochen wiesen durch den ganzen Kanal rotes Mark auf. Hyperplasie der lymphatischen Follikeln im Coecum und Colon ascendens. Im histologischen Präparat sah man zahlreiche erythropoetische Herde in der Leber und vor allem in der Milz. Diese Herde waren ausschließlich aus basophilen Erythroblasten und Hämocytoblasten, einzelnen Megaloblasten zusammengesetzt, ohne unreife Zellen der weißen Serie. Die Struktur des Knochengewebes war überall normal. Das Knochenmark wies eine merkliche Hyperplasie des erythropoetischen Systems auf mit zahlreichen Hämocytoblasten, wenigen Megaloblasten und ganz seltenen Myeloblasten und Myelocyten. Megalokariocyten waren gleichfalls vorhanden.

Aus dem Studium dieser Fälle geht hervor, daß sich die akute Erythrämie im Kindesalter, und zwar um das zweite Lebenssemester herum manifestiert. Wenngleich nur sehr wenig solche Fälle des Erwachsenen- und Kindesalters publiziert worden sind, so können wir jedoch behaupten, daß die akute Erythrämie eine gewisse Prädilektion für das Säuglingsalter zeigt, insofern eben ein Drittel dieser Fälle gerade in diese Zeitperiode hineinfällt. Der familiäre Charakter dieser Krankheitsfälle läßt sich bis auf heute nicht beweisen, da klinische Beobachtungen in diesem Sinne fehlen. Immerhin scheint es doch, daß bei den Fällen von *Prebil* und *Bocchini* die Anamnese Anhaltspunkte gibt für familiäres Auftreten der akuten Erythrämie.

Wenngleich die Zahl der bisher beschriebenen Fälle im Säuglingsalter sehr bescheiden ist, so erlaubt doch die Konstanz der Symptomatologie mit genügender Sicherheit das Krankheitsbild zu charakterisieren.

Der Beginn der Erkrankung ist außerordentlich schleichend, so zwar, daß es nur ganz schwierig, den Zeitpunkt der Erkrankung mit einiger Bestimmtheit anzugeben gelingt. Aus der Anamnese erfährt man gewöhnlich, daß der Patient seit einigen Monaten leichte Blässe aufweist, unruhig ist und wenig Appetit hat. Weiters fehlen fast nie leichte, vorübergehende Temperaturerhöhungen, die aber meistens auf Rechnung einer leichten Entzündung der oberen Luftwege oder eventuell von Ernährungsstörungen gesetzt werden. Manchmal bemerken die Eltern, daß sich der Bauch des Kindes etwas vergrößert (verursacht jedenfalls durch die Splenomegalie). Sie entschließen sich den Rat eines Arztes einzuholen, wenn die Blässe sich immer mehr bemerkbar macht und immer häufiger erhöhte Temperaturen auftreten. Von den ersten auffallenden klinischen Symptomen sind die Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, sowie Milztumor, festzustellen. Das Kind weist gewöhnlich keine anderen pathologischen Manifestationen auf; Zeichen von Rachitis können ganz fehlen. Der Aspekt des Gesichtes weist keine speziellen Facies auf wie in der Erythroblastenanämie, und der radiologische Befund der Knochen ergibt nichts anderes als höchstens leichte rachitische Merkmale. Die Hautfarbe ist extrem blaß ohne Nuancen von gelb zu grau.

Das hämatologische Bild weist eine deutliche Verminderung der roten Blutkörperchen (gewöhnlich um 2 Millionen herum) und eine Herabsetzung des Hämoglobins auf, mit einem Färbeindex, der nicht wesentlich verschieden ist von der Norm oder nur manchmal leicht vermindert (0,60—0,70). Das Charakteristische an der Veränderung des Blutbildes besteht in der Erythroblastämie, welche man schon beim ersten klinischen Befund stets nachweisen kann.

Während des weiteren Verlaufes der Krankheit wird die Blässe immer intensiver, so zwar, daß sie kurz vor dem Tode wachsfarben werden kann. Die Fieberkurve ist nicht immer gleichmäßig einheitlich. Manchmal tritt das Fieber ganz irregulär, alternierend mit fieberlosen Tagen, die aber meistens nicht länger als 3—4 Tage andauern, auf. Manchmal, was häufiger vorkommt, verläuft das Fieber hoch und intermittierend und nimmt den Typ des septischen Fiebers an. In den letzten Tagen vor dem Tode kann man wegen eventuellem Auftreten bronchopneumonischer Herde eine Continua beobachten. Der Milztumor besteht während des ganzen Verlaufes der Krankheit, manchmal vergrößert er sich derart, daß er bis zum Nabel reichen kann; auch die Konsistenz der Milz ist fast immer merklich vermehrt. Außer der Splenomegalie beobachtet man auch eine leichte Vergrößerung der Leber, die gewöhnlich dann ein bis zwei Finger breit über den Rippenbogen hinausgeht.

Die Röntgenaufnahme des Skelets fördert auch bis gegen Ende der Krankheit keine Veränderungen nach jenem Typ zutage, wie er in der Anaemia erythroblastica beschrieben ist, d. h. eine diffuse Osteoporose,

Autoren	Geschlecht	Alter	Krankheitsanfang	Krankheitsdauer	Erythrocyten		Hämoglobin		Färbeindex		Erythroblasten	
					bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum
		Mon.	Mon.	Mon.	cmm						cmm	
Prebil 1931	♂	8	4	5	2,2	—	22	—	0,50	—	96 000	—
Lattes 1932	♀	7	5	2	1,8	—	25	—	0,69	—	258 628	—
Noto 1933	♂	8	5	4	2,4	1,5	30	25	0,60	0,83	50 000	50 000
Vasile 1933	♀	16	14	5	3,8	1,3	40	17	0,53	0,65	22 000	58 150
Pouché 1936	♂	6	6	5	2,3	1,6	40	30	0,85	0,94	21 150	16 510
Miraglia 1936	♂	15	9	8	2,2	—	30	—	0,68	—	88 350	—
Bocchini 1937	♀	8	7	2	2,2	1,6	30	28	0,68	0,89	11 000	106 000

begleitet von einer Verdünnung der Compacta und Vergrößerung des Knochenmarklumens.

Das Charakteristikum dieser Krankheit finden wir aber im Blutbild. Das auffallendste Symptom, d. h. die Erythroblastämie, kann von Fall zu Fall verschiedene Grade aufweisen und scheint im engen Verhältnis mit der Schnelligkeit des Verlaufes zu stehen. Die Zahl der Erythroblasten im peripheren Blute schwankt gewöhnlich um 20—30000 pro cmm. In Fällen, die zwei- bis dreimonatlichen Verlauf haben, kann man jedoch eine bedeutend höhere Anzahl vorfinden, und die Erythroblasten können die 100000 überschreiten und bis gegen 250000 anwachsen. Die Maturationsphase, in welcher man zirkulierende Erythroblasten beobachtet, wechselt gleichfalls sehr von Fall zu Fall. Wenn die Erythroblastämie mäßig ist und am Anfang der Krankheit, so können wir sagen, daß jene Zellen nahe der Reifung, d. h. die ortochromatischen und polychromati-

Hämocytoblasten		Granulocyten		Lympho- und Monocyten		Blutplättchen		Resistenz der Erythrocyten gegenüber Kochsalzlösungen	R/W.	Bemerkungen
bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum	bei der Klinikaufnahme	ante exitum			
cmm		cmm		cmm		cmm				
—	—	11 400	—	14 600	—	bedeutend herabgesetzt	—	—	neg.	2 Brüder starben im Alter von 14 bzw. 5 Mon. nach einer mehrmonatlichen, mit Fieber u. Blässe einhergehenden Krankheit
1536	—	4 684	—	—	—	bedeutend herabgesetzt	—	—	neg.	Die Blutuntersuchung wurde 5 Tage vor dem Exitus ausgeführt
2200	2 200	8 500	6 300	3 430	2 500	bedeutend herabgesetzt	bedeutend herabgesetzt	—	++	
—	—	3 060	18 000	2 820	23 900	90 000	herabgesetzt	norm.	neg.	
—	—	5 858	5 200	7 000	7 300	norm.	norm.	leicht herabgesetzt	neg.	
310	—	5 650	—	950	—	leicht herabgesetzt	—	—	+++	
—	20 000	4 000	1 500	7 000	4 500	280 000	250 000	norm.	neg.	1 Bruder starb mit 13 Mon. mit ähnlicher Symptomatologie, nach Aussage der Mutter

schen Erythroblasten gewöhnlich überwiegen, während die basophilen Erythroblasten dann an erster Stelle stehen, wenn die Zahl 50000 etwa überschritten ist. Unter letzteren Verhältnissen beobachtet man wohl auch zahlreiche Hämocytoblasten (3—4 auf 100 Erythroblasten). Zahlreich sind auch die Erythroblasten in Mitose. Diese Zellen befinden sich fast immer in basophiler Phase. Die Zahl der vital granulierten Zellen ist gleichfalls beträchtlich erhöht und kann Werte von 20—30, ja selbst bis 100‰ annehmen. Die Zahl der Reticulocyten ist um so mehr erhöht, je ausgesprochener die Erythroblastämie ist. Im Verlauf der Krankheit jedoch gehen die Schwankungen der Reticulocytenzellen nicht immer parallel mit der Anzahl der Erythroblasten. Weiterhin beobachtet man beträchtliche Veränderungen der reifen roten Blutzellen. Häufig ist die Anisocytose, die Poikilocytose und die Polychromasie. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt während der Krankheit manchmal noch mehr

herab und kann Werte bis zu einer Million annehmen. Bei solchen Verhältnissen ist der Färbeindex etwas erhöht und nähert sich bis auf eins. Die osmotische Resistenz der Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen ist nicht modifiziert, höchstens kann man manchmal eine leichte Herabsetzung der Minimalresistenz beobachten.

Während die Zellen der roten Serie ganz evidente Veränderungen aufweisen, erleiden jene der weißen Serie während der ganzen Krankheit keine besonderen Modifikationen. Die unreifen Zellen der Granulocytenserie erscheinen nur ganz selten im Kreislauf. Von den Myelocyten und Metamyelocyten findet man höchstens 3—4 unter 100 kernhaltigen Zellen. Myeloblasten sind fast nie beobachtet worden. Die Gesamtzahl der Granulocyten, die während der Krankheit fast normal ist, kann in der Zeit kurz vor dem Exitus etwas herabsinken. In diesem Falle verschwindet auch jene leichte Linksverschiebung, welche man in den vorhergehenden Perioden beobachtet. Diese Granulopenie läßt sich ohne weiteres erklären, wenn man eine Alteration der Granulopoese annimmt, die sekundär der merklichen Hyperplasie des erythrogenetischen Gewebes, welche man in den myeloischen Geweben feststecken kann, folgt. Die Zellen der lymphatischen Serie und die Monocyten weisen keine besonderen Veränderungen auf. Die Zahl der Blutplättchen kann manchmal — gewöhnlich gegen Ende der Krankheit — vermindert sein. Die Thrombocytopenie läßt sich analogerweise erklären wie die Granulopenie.

Die anatomisch pathologischen Veränderungen bestehen hauptsächlich im Vorhandensein von erythroblastischen Herden in der Milz und in der Leber, speziell um die Gefäße herum. Im Knochenmark beobachtet man eine außerordentliche Hyperplasie des erythrogenetischen Gewebes und manchmal, gegen Ende der Krankheit, eine außerordentlich seltene Anwesenheit von Granulocyten. Bei der Autopsie eines einzigen Falles *(Bocchini)* hat man weder Veränderungen des Knochenmarklumens und der Knochenstruktur, noch Ablagerungen von hämatischen Pigmenten in den verschiedensten Organen beobachten können, Befunde, wie sie für die Anaemia erythroblastica beschrieben sind.

Nur wenig läßt sich sagen, was die Ätiologie der akuten Erythrämie betrifft, weil diese, analog der leukämischen Myelose, absolut nicht geklärt ist. Interessant ist die Beobachtung, daß man mittels filtrierbarem Virus bei den Hühnern eine erythrämische Myelose hervorrufen kann. *(Storti, de Filippi)*. Der konstitutionelle Faktor ist vielleicht von Bedeutung, wenn man den familiären Charakter und vielleicht auch das Rassenelement bei dieser Krankheit annehmen will (bisher sind alle an dieser Form erkrankten Säuglinge Italiener).

Das pathogenetische Problem stützt sich auf die Frage, ob die Hyperplasie des erythropoetischen Gewebes eine primitive sei oder sekundär der Anämie folgt. Ich werde mich über diese Frage nicht länger einlassen, da dieses Argument von *di Guglielmo* ausreichend behandelt worden ist;

dieser Autor hat nämlich in überzeugender Weise die Primitivität der Veränderungen der erythropoetischen Organe nachgewiesen. Ich betone nur, daß man nach dem Studium der von uns zitierten Fälle diese pathogenetische Auffassung bestätigen kann, insofern auch in dem von *Vastle* beschriebenen Fall die Zahl der roten Blutkörperchen nur leicht vermindert war, während das Knochenmark und die Milz schon Anzeichen einer starken Hyperplasie und Metaplasie im erythropoetischen Gewebe aufwiesen.

Zur Diagnose der akuten Erythrämie gehören also Blässe, Splenomegalie, häufige Temperaturerhöhungen, vor allem aber die Anwesenheit von Erythroblasten im Blut, in der Höhe von mindestens 10—15%, ohne nennenswerte Veränderungen der Granulocytenserie. Unter den pathologischen Prozessen gibt es nur wenige, mit denen man diese Krankheit verwechseln kann, zumal wenn man die Möglichkeit hat, ein genaues Blutbild machen zu können. Bei Beginn der Krankheit kann manchmal ein Zweifel entstehen (speziell, wenn die Erythroblastämie nicht sehr ausgesprochen ist), ob es sich nur um eine einfache vorübergehende Reaktion des Knochenmarkes handelt, die sich sekundär an eine Anämie anschließt. Das Anhalten der Erythroblastämie durch mehrere Wochen hindurch, dann die Feststellung einer deutlichen Hyperplasie der reifen roten Blutzellen im Knochenmark (Tibialpunktat) und erythropoetische Herde in der Milz (Milzpunktat), weitere Temperaturerhöhungen können uns sehr bald versichern lassen, daß es sich nicht um eine lediglich einfache erythrämische Reaktion handelt. Gegen den hämolytischen Ikterus spricht das Fehlen der verminderten osmotischen Resistenz der Blutkörperchen, das Fehlen von Mikrocyten und das Fieber. Die perniziöse Anämie kann man ausschließen wegen des Fehlens der Glositis, wegen der Anwesenheit von ganz wenigen Megaloblasten im peripheren Blut und vor allem im Knochenmark. Die *Jaksch-Hayem*sche Anämie wird man wohl nicht mit der akuten Erythrämie verwechseln können wegen ihres chronischen Verlaufes, wegen rachitischer Merkmale und vor allem wegen der konstanten Alteration der Granulocyten. Die akute Leukämie kann am ehesten in ihrem präleukämischen Stadium diagnostische Schwierigkeiten bereiten; das vollkommene Fehlen der unreifen Zellen der weißen Serie im Blutbild jedoch und die erythroblastische Hyperplasie im Knochenmark wird uns ohne weiteres schon von allem Anfang an die Diagnose „Erythrämie" stellen lassen. Schwieriger kann von Beginn an die Differentialdiagnose mit der Anaemia erythroblastica von *Cooley* sein. Was diese anbelangt, muß man das Alter des Kindes in Betracht ziehen und vor allem aufmerksam auf eventuellen Knochenläsionen suchen. Jedoch wird der Verlauf und die rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der hämatischen Befunde im besonderen, sowie das konstante Auftreten von Fieber zur Diagnose der akuten Erythrämie hinlenken.

Die Prognose der akuten erythrämischen Myelose ist absolut infaust. Der Exitus erfolgt gewöhnlich 2—3 Monate nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, nur ausnahmsweise zieht sich die Krankheit in die Länge (im Falle von *Miraglia* 8 Monate).

Die Therapie ist ganz machtlos, die gewöhnlichen antianämischen Mittel scheinen die Krankheit gar nicht zu beeinflussen. Es können sich höchstens bei Beginn der Krankheit die Blutverhältnisse leicht bessern, aber nur dann, wenn noch nicht das ganze erythropoetische Gewebe angegriffen ist. Interessant sind die Wirkungen der Lebertherapie, welche zeitweise eine ganz bedeutende Verminderung der Erythroblasten im Blute hervorruft. Nach einem Zeitraum von wenigen Wochen scheint der Organismus jedoch nicht mehr die Wirkung der Lebertherapie zu spüren. Auch von Bluttransfusionen kann man keine anderen Erfolge erwarten als vielleicht ein leichtes Hinausziehen der Krankheit. Die Röntgenbestrahlung der langen Knochen und die Splenektomie sind in den Fällen, was Kinder anbelangt, nicht versucht worden. Die Auswirkung dieser therapeutischen Mittel ist jedoch als Null zu werten, wenn man die Resultate, die man in gleichen Fällen bei Erwachsenen erzielt hat, in Betracht zieht.

Versuchen wir jetzt, wenn möglich, die akute erythrämische Myelose von einzelnen anderen Blutaffektionen der ersten Kindheit zu trennen und sehen wir zu, welche ihre nosologische Stellung im Kapitel der Hämopathien ist. Einer der von uns erwähnten Fälle, und zwar der von *Vasile* beschrieben, ist als *Jaksch-Hayem*sche Anämie nach erythrämischem Typ diagnostiziert worden. Es hätte sich also in diesem Falle um eine Form gehandelt, welche sich ähnlich der *Jaksch-Hayem*schen Anämie präsentierte, ohne daß man jedoch Veränderungen der Zellen der Granulocytenserie hätte nachweisen können, da sich nämlich im peripheren Blute nur ganz selten unreife Granulocyten vorfanden und da man im Knochenmark und in der Milz fast ausschließlich nur unreife Elemente der roten Serie beobachten konnte. Es scheint uns nicht ratsam, unter diesen Verhältnissen von einer *Jaksch-Hayem*schen Anämie zu sprechen, da man einerseits den Begriff dieser Krankheit neu verbreitern müßte, auf die Gefahr hin, neue terminologische Konfusionen zu erzeugen, und weil man andererseits dieser Form der Anämie das einzige charakteristische Symptom wegnehmen würde, d. h. die Anwesenheit unreifer Zellen der roten Serie neben jener der Granulocytenserie im Blute. Außer dieser substantiellen hämatologischen Differenz sprechen auch andere Daten gegen eine eventuelle Affinität zwischen akuter Erythrämie und *Jaksch-Hayem*scher Anämie. Es ist bekannt, daß diese letztere Krankheit vorzugsweise bei künstlich ernährten Kindern auftritt. Wenn man aber die Anamnese aller von uns zitierten Fälle nachprüft, so finden wir, daß alle Kinder an der Brust ernährt wurden. Dann differiert der Verlauf dieser beiden Krankheiten ganz

gewaltig voneinander, denn in der Erythrämie ist er ein rapider, zeigt eine fortwährende Verschlimmerung des Allgemeinzustandes und der Blutverhältnisse auf, und fast immer sind Temperaturerhöhungen vorhanden; während bei der *Jaksch-Hayem*schen Anämie der Krankheitsprozeß eine chronische Tendenz zeigt, dann häufige Perioden der Besserung auftreten, die die Krankheit durch viele Monate hinziehen, außerdem fehlte bei dieser Anämie das Fieber, wenn nicht sonst irgendwelche andere pathologische Prozesse auftreten. Die akute Erythrämie als einen speziellen Typ der *Jaksch-Hayem*schen Anämie anzusehen, scheint uns nicht gerechtfertigt, vermöge der Verschiedenheit der einzelnen klinischen und hämatologischen Symptome.

Dasselbe könnte man übrigens auch sagen in bezug auf die Affinität zwischen der Anämie von *Cooley* und der Anämie von *Jaksch-Hayem*, eine Affinität, die von zahlreichen amerikanischen und englischen Verfassern (*Parsons, Hawksley* usw.) angenommen wird.

Auricchio, Maccanti und *Cerza* beschrieben im Jahre 1928—1929 einzelne Fälle, die sie als Anämie mit Splenomegalie bei familiärem Charakter diagnostizierten. Es handelte sich um eine Affektion, die in den ersten Lebensmonaten aufzutreten pflegt und verschiedene Mitglieder derselben Familie betrifft; eine Krankheit, charakterisiert durch ausgesprochene Anämie und Milztumor. Von hämatologischer Seite aus beobachtet man außer der Anämie das Erscheinen von Erythroblasten und im geringen Grade auch unreife Formen der Granulocytenserie im Blute. Die Krankheit, mit fast immer tödlichem Ausgang, dauert wenige Monate, während welcher ab und zu vorübergehende Fiebererhöhungen vorkommen. Dieses Krankheitsbild, das von obigen Verfassern als ein spezieller Typ der *Jaksch-Hayem*schen Anämie angesehen wird, wird hingegen von *Lehndorff* als Erythroblastenanämie angesehen; derselbe Autor nimmt in der Tat die Möglichkeit an, daß die Skeletveränderungen der klinischen Beobachtung entwischt seien. Von unserem Standpunkt aus aber scheinen uns diese Fälle, gesetzt des Beginnes der Krankheit und ihres Verlaufes, unzweifelhaft mehr der akuten Erythrämie zu ähneln als der Anämie von *Cooley*. Uns scheint es nicht wahrscheinlich, daß die Knochenläsionen in allen diesen Fällen unbeobachtet geblieben wären, um so mehr als einige Male, wahrhaftig zum Zweck nach rachitischen Knochenveränderungen zu suchen, Röntgenaufnahmen des Skelets vorgenommen wurden. Der einzige Unterschied, den die von den italienischen Verfassern beschriebenen Fälle gegenüber der akuten Erythrämie aufwiesen, ist vielleicht die Mitbeteiligung der Granulocyten und das Fehlen des Fiebers. Der evidente familiäre Charakter, den diese Fälle an sich tragen und denen vom pathogenetischen Standpunkt aus sicher eine schwere Alteration der Erythropoese zuzuschreiben ist, zeigt sehr klar die Bedeutung des konstitutionellen Faktors bei der Bestimmung der Erythroblasten-

krankheiten im allgemeinen. In der Tat, sowohl bei den Erythroblastosen des Neugeborenen wie bei der hämolytischen Anämie, bei der Sichelzellenanämie, bei der Anämie von *Cooley* sowie wahrscheinlich auch bei der akuten Erythrämie, Krankheiten, welche sehr wahrscheinlich alle von einer primitiven Störung der Erythrogenese herrühren, geben der familiäre Charakter und zum Teil auch jener der Rasse diesen Krankheitserscheinungen eine spezielle Physionomie. Wollen wir die Fälle von *Auricchio, Maccanti* und *Cerza* in die Erythroblastosen des Kindesalters einreihen, so können wir sagen, daß vielleicht einzelne als echte akute Erythrämien anzusehen sind, während andere auf Grund der Modifikationen der Granulocytenzellen, der längeren Dauer und des Vorhandenseins von sicheren rachitischen Merkmalen vielleicht eher der *Jaksch-Hayem*schen Anämie ähneln, wenngleich sie pathogenetisch wegen starker Kompromission der Erythropoese und des familiären Charakters einen verschiedenen pathologischen Prozeß darstellen. Jedoch würde diesbezüglich jegliche Behauptung noch verfrüht sein. Nur eine weitere Beobachtung anderer ähnlicher Hämopathien und ihr genaues Studium können uns vielleicht für die Zukunft eine genauere Klassifikation der schwebenden Krankheitsformen gestatten.

Schauen wir nun inwieweit wir zwischen den von uns behandelten Fällen und der Anämie von *Cooley* Berührungspunkte finden können, sei es in bezug auf das pathologische Problem, sei es in bezug auf die klinische Symptomatologie. Viele Daten sind vorhanden, welche zugunsten einer gewissen Analogie der akuten Erythrämie mit der Erythroblastenanämie sprechen würden und an erster Stelle die starke Alteration, welche die Erythropoese betrifft. Bei der Anämie von *Cooley* beobachtet man eine progressive, fast reine Erythroblastämie, ohne Mitbeteiligung der Granulocyten, merkliche Anisocytose und Poikilocytose, keine Verminderung der osmotischen Resistenz, Symptome, wie wir sie in allen unseren Fällen angetroffen haben. Tatsache ist, daß die charakteristischen Knochenläsionen fehlten. Aber diese können infolge des schnellen Verlaufes entweder sich noch gar nicht manifestiert haben oder unbeobachtet geblieben sein, weil sie so geringer Natur waren; dies um so mehr, da einzelne von diesen Fällen in jener Zeitperiode beschrieben sind, in der die Anämie von *Cooley* universell noch nicht bekannt war. Auch das Fehlen der „Facies asiatica" nimmt in den von uns beschriebenen Fällen keine große Bedeutung an, da sich dieses Symptom bei der *Cooley*schen Anämie auch erst spät manifestiere. Dasselbe sage man auch vom Fehlen der gelbgrauen Hautfarbe.

Für eine gewisse nosologische Affinität zwischen unseren Fällen und der *Cooley*schen Anämie spricht möglicherweise der familiäre als auch rassengebundene Charakter der Krankheit (in allen unseren Fällen handelt es sich um Italiener). Wenn man also die von uns beschriebenen Fälle von diesem Standpunkt aus betrachtet, so scheint man leicht

zum Schluß zu kommen, daß es sich um eine Erythroblastenanämie handle nach dem Typ, wie er von amerikanischen Verfassern beschrieben wurde: Anämien, die sehr früh auftreten und raschen Verlauf nehmen, sei es wegen einer speziellen Schwere des Krankheitsprozesses, sei es wegen des jungen Alters der kleinen Patienten. Trotzdem kann man aber diese diagnostische Auffassung nicht recht teilen, wenn man aufmerksam das klinische Bild, das unsere zitierten Fälle aufweisen, analysiert. Die Behauptung, daß das Fehlen der Knochenläsionen darauf zurückzuführen sei, daß die Krankheit in frühester Kindheit ihren Anfang nehme, ist nicht wahrscheinlich, zumal wenn man bedenkt, daß viele Fälle bei der Anämie von *Cooley* im zweiten, ja sogar gegen Ende des ersten Lebensjahres ihren Anfang nehmen und nicht ganz ohne Alteration des Skelets verlaufen *(Baty, Blackfan, Diamond)*. Auch die Hypothese, daß wegen der Raschheit des Verlaufes die Knochenläsionen sich nicht hätten manifestieren können, scheint sehr unwahrscheinlich, wenn man in Erwägung zieht, daß im Falle von *Miraglia* die Krankheit volle 8 Monate dauerte, ohne daß sich irgendwelche Läsion des Knochengewebes einstellte, noch der typische asiatische mongolide Gesichtsausdruck aufgetreten wäre. Eine zweite Tatsache, wodurch die von uns zitierten Fälle sich von der Erythroblastenanämie unterscheiden, ist die Schnelligkeit des Verlaufes. Es ist bekannt, daß die mittlere Krankheitsdauer bei der Anämie von *Cooley* ungefähr 3—4 Jahre beträgt und daß sie, wenn der Verlauf schon mehr rapid erscheint, wie sie nach *Baty* bei kleineren Kindern vorkommt, fast nie weniger als 1 Jahr dauert. Bei unseren Fällen ist die mittlere Krankheitsdauer um 4 Monate herum gewesen und nur einmal war ein Verlauf von 8 Monaten zu verzeichnen. Wie immer, obige Konstatation kann man nicht als entscheidend betrachten, da die Krankheit durch irgendeinen anderen pathologischen Prozeß, unabhängig von der Hämopathie, unterbrochen worden sein könnte. Doch scheint uns nicht bedeutungslos zu sein, daß in den von uns zitierten Fällen der Allgemeinzustand sich fast immer rasch und auffallend verschlechterte. Auch in bezug auf den Fieberverlauf unterscheiden sich unsere Fälle von jenen der *Cooley*schen Anämie; bei letzterer Krankheitsform beobachtet man in der Regel keine Temperaturerhöhungen, und wenn solche schon auftreten, so sind sie gewöhnlich durch interkurrierende pathologische Prozesse verursacht. In allen unseren Fällen existieren jedoch Temperaturerhöhungen, die man nie in Beziehung hätte bringen können mit irgendwelchen anderen konkommittierenden affektiösen Zuständen. Dann bestand manchmal erhöhtes, deutlich intermittierendes Fieber, das unverändert durch lange Zeit hindurch andauerte, ohne daß auch die genaueste Untersuchung, noch der radiologische Befund, noch die Hämokultur, die Ursache dafür hätte ausfindig machen können. Dieses charakteristisch intermittierende Fieber, sehr ähnlich jenem, wie man es

bei den Leukämien beobachtet, ist absolut niemals bei der Erythroblastenanämie von *Cooley* beobachtet worden. Vom hämatologischen Standpunkt aus gibt es hingegen keine merkliche Differenz, weil sowohl bei der *Cooley*schen Anämie wie bei der akuten Erythrämie die zwei evidentesten hämatologischen Symptome, d. h. die Anämie und die Erythroblastenanämie, ungefähr im selben Ausmaße in Erscheinung treten. Höchstens können wir sagen, wenigstens auf Grund jener 3 Fälle, die wir in unserer Klinik beobachtet haben, daß die Anisocytose und die Poikilocytose nicht so ausgesprochen erscheint wie in der Erythroblastenanämie. Auch der autoptische Befund des Falles von *Bocchini* ist, abgesehen von den Knochenläsionen, sehr ähnlich jenem der Erythroblastenanämie. Es fehlte jedoch die Ablagerung von Hämosiderin in den verschiedenen Eingeweideorganen, vor allem in der Leber und in der Milz, die bei der Anämie von *Cooley* fast konstant sich vorfindet.

Wenn wir nachprüfen, was wir in bezug auf die Erythroblastenanämie gesagt haben, so sehen wir, daß sich genügend klinische Unterschiede in unseren Fällen vorfinden, um sie nicht etwa als eine beginnende oder, in bezug auf das Alter, atypische Form der *Cooley*schen Anämie betrachten zu müssen. Diese zwei klinischen Bilder stellen sicher zwei verschiedene pathologische Prozesse dar, vielleicht ebenso verschieden wie es die akute und die chronische Leukämie sind. Und wenn wir bei diesem Vergleich bleiben wollen, so können wir hinzufügen, daß wegen der speziellen Labilität des kindlichen erythrämischen Gewebes die akute erythrämische Myelose sich frühzeitiger manifestiert als die akute Leukämie; ebenso wie die chronische Erythrämie schon im Kindesalter auftritt (*Cooley*sche Anämie), zum Unterschiede der chronischen leukämischen Myelose, welche sich vorzugsweise bei den Erwachsenen manifestiert. Natürlich müssen wir uns diesbezüglich mit den Hypothesen sehr zurückhalten, denn sie werden immer sehr problematisch bleiben, bis man nicht näheren Einblick in die Ätiopathogenese dieser Blutkrankheiten gewonnen haben wird.

Abschließend können wir daher sagen, daß die Krankheit, die unsere Fälle aufweisen, vom klinischen und hämatologischen Standpunkt aus der akuten Erythrämie von *di Guglielmo* entspricht und derartige Charaktereigenschaften an sich trägt, daß sie mit keiner anderen Hämopathie im Säuglingsalter verwechselt werden kann. Der charakteristische akute fieberhafte Verlauf, die Splenomegalie, die Immission von zahlreichen Erythroblasten in den Blutkreislauf und schließlich die myelopoetische Metaplasie, stellen die Grundeigenschaften dieser interessanten Erythroblastenkrankheit dar, welche bisher nicht von allen als eine Krankheitserscheinung für sich im Kapitel der infantilen Hämopathie anerkannt worden ist. Ihr wahrscheinliches familiäres, vielleicht auch rassisches Auftreten, und zum Teil auch der Blutbefund, konnten die Hypothese gestatten, daß sie eine atypische Erythroblastenanämie von

Cooley darstelle, speziell was das vorzeitige Auftreten der Krankheit anbelangt. Der Komplex der klinischen Symptome aber, das Fehlen der charakteristischen Knochenläsionen zeigen jedoch, daß der Unterschied dieser zwei pathologischen Prozesse ein derartiger ist, um zwischen beiden eine nosologische Trennung rechtfertigen zu können. Wenn man die Erythroblastosen des Neugeborenen ausschaltet, so kann man die akute Erythrämie als die einzige charakteristische Erythroblastenkrankheit des Säuglingsalters betrachten.

Literaturverzeichnis.

Auricchio: Pediatria **36**, 1023 (1928). — *Baty, Blackfan, Diamond:* Amer. J. Dis. Childr. **43**, 667 (1932). — *Bocchini:* Pediatria **15**, 421 (1937). — *Cerza:* Pediatria **40**, 102 (1932). — *Cooley:* Scritti in onore di *R. Jemma* **1**, 317 (1934). — *Crawford, Williamson:* Amer. J. Dis. Childr. **46**, 565 (1933). — *Di Guglielmo:* Haematologica (Pavia) **9**, 301 (1928); **17**, 3 (1936). — *Fanconi:* Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937). — *Lattes:* Pediatria **40**, 629 (1932). — *Lehndorff:* Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). — Z. Kinderheilk. **56**, 422 (1934). — *Maccanti:* Riv. Clin. pediatr. **26**, 620 (1928). — *Miraglia, M.:* Pediatria **44**, 791 (1936). — *Noto, C.:* Pediatr. Medico prat. **8**, 110 (1933). — *Parker:* New England J. Med. **208**, 1147 (1933). — *Parsons, Hawksley:* Arch. Dis. Childh. **8**, 184 (1933). — *Péhu, Noël:* Nourisson **23**, 163 (1935). — *Pouché, A.:* Med. Contemp. **2**, 44 (1936). — *Prebil, M.:* Pediatria **39**, 595 (1931). — *Storti, E.:* Haematologica (Pavia) **17**, 393 (1936). — *Vasile, B.:* Pediatria **41**, 1412 (1933).

Mailänder Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg a. L.
[Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg*].)

Das Verhalten der Phosphorfraktionen der Erythrocyten bei Anämie*.

Von

Barbara Kinzel.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juli 1937.)

Die Tatsache, daß die Erythrocyten einen bedeutenden Gehalt an Phosphatestern besitzen, erweckte Interesse für die Frage, wie sich diese Verbindungen bei anämischen Zuständen verhalten. Die spärlichen hierüber bisher vorliegenden Erkenntnisse seien kurz wiedergegeben:

Die amerikanischen Autoren *Stearns* und *Warweg*[1] machten nach systematischen Untersuchungen des Serumkalks, Serumphosphors, der Phosphatase und des Hämatokrits in allen Lebensaltern in den Jahren 1934 und 1935 weitere Untersuchungen an kranken Kindern mit eingehender Bestimmung der einzelnen Phosphorfraktionen, des Total-, Lipoid-, Ester- und anorganischen Phosphors im Blut, im Serum und in den roten Blutkörperchen (2 und 3). Es handelte sich um Fälle von Tetanie, Heubner-Herter, Dystrophie, Zwergwuchs, Osteopsathyrosis, Diabetes, Hyperthyreoidismus und eine größere Anzahl von Osteomyelitiskranken, von denen 4 eine stärkere sekundäre Anämie hatten. Während alle anderen Fälle kein konstantes Verhalten bzw. kein konstantes Abweichen von der Norm aufwiesen, zeigte sich bei den Fällen mit sekundärer Anämie eine regelmäßige weit über der Fehlergrenze liegende Erhöhung des Esterphosphors in den Blutkörperchen, eine weniger ausgesprochene Erhöhung des Esterphosphors im Serum und eine starke Erniedrigung der Phosphatase:

	Ester-P-Serum	*Ester-P-Blutkörperchen*
1. P. J., 4 J. . . .	1,6 (n 0,7)	81,5 (n 68,4)
2. S. C., 7 J. . . .	1,25 (n 0,4)	66,7 (n 58,4)
3. R. C., 15 J. . . .	1,0 (n 0,6)	69,8 (n 56,6)
4. S. A., 16 J. . . .	1,9 (n 0,6)	64,8 (n 56,6)

[Die eingeklammerten Normalwerte (n) waren durch frühere Reihenuntersuchungen gewonnen worden.]

Das Verhalten ist also in gewisser Weise entgegengesetzt dem bei Rachitis, wo sich bei vermindertem Esterphosphor eine stark erhöhte Phosphatase findet. Bei Osteomyelitis ohne oder mit nur geringer sekundärer Anämie fand sich meist ein etwas herabgesetzter Esterphosphor in den Blutkörperchen. Wiederholte Nachuntersuchungen bei den oben erwähnten Fällen zeigten, daß mit zunehmender Heilung der Esterphosphor in den Blutkörperchen langsam wieder zur Norm absank.

Bodansky, Bakwin und *Turner*[4] hatten 1931 ebenfalls genauere Untersuchungen des Esterphosphors in den Blutkörperchen gemacht, allerdings bei Rachitikern, wo sie die oben schon erwähnte gesetzmäßige Verminderung dieser

* Dissertation der Medizinischen Fakultät Marburg a. L.

Fraktion fanden. Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen an 3 Rachitikern von *Stearns* und *Warweg*[5] bestätigt, die außerdem fanden, daß sich der Esterphosphor in den Blutkörperchen bei laufender Kontrolle als erstes Zeichen der Heilung zu normalisieren begann. Bei dem einen der von ihnen beobachteten Fälle stieg gleichzeitig mit dem Ester-P in den Blutkörperchen auch der anorganische Phosphor im Blute an.

Diese Befunde bestätigte *Freudenberg*[6] 1935 in einer „Über die biologische Bedeutung der Phosphatester der roten Blutkörperchen" betitelten Arbeit. Er stellte die Theorie auf, daß die Esterphosphor-Verbindungen in den roten Blutkörperchen ein Depot für den Spiegel des anorganischen Phosphors im Blute darstellten und bewies, daß An- und Abbau dieses Depots durch p_H-Verschiebungen und nach den Gesetzen des Anionenaustausches vor sich geht.

Entsprechend dieser Depottheorie wurde von ihm eine Verminderung des Esterphosphors im Blute bei Anämie angenommen, denn „wo wenig esterhaltige Blutkörperchen vorhanden sind, muß natürlich der entsprechende Phosphorwert im Blute sinken". Die bei 7 Anämien mit 46—78% Hgb. und 2,62—3,90 Mill. Erythrocyten gefundenen Werte für den *Blut*-Esterphosphor lagen zwischen 18,45 und 23,10 mg-%, waren also gegenüber der Norm (26—31 mg-%), wie angenommen, vermindert.

Spätere bisher nicht veröffentlichte Untersuchungen bestätigten weiterhin die Herabsetzung des Blut-Esterphosphors bei Anämie, zeigten aber eine ebenso regelmäßige Zunahme des Esterphosphors in den Blutkörperchen, wenn die Zahlen auf diese umgerechnet wurden. Diese Umrechnung kann in vereinfachter Weise unter Zugrundelegung des Hämatokrit-Wertes aus dem Blutwert erfolgen. Wir haben jedoch fast ausnahmslos den Ester-P im Serum mitbestimmt und bei der Berechnung auf das Blutkörperchenvolumen nach dem bekannten Berechnungsverfahren berücksichtigt. Um diese Verhältnisse genauer zu untersuchen und herauszufinden, welche Phosphorfraktionen bei Anämien speziell an der Vermehrung beteiligt waren, wurde die vorliegende Arbeit unternommen.

A. Tierversuche.

Bei den Tierversuchen wurde, um zu möglichst exakten Resultaten zu gelangen, die Anämie durch verschiedene Methoden erzeugt.

Versuch I. Bei den ersten 3 Versuchstieren (Kaninchen) wurden Aderlässe gemacht, und zwar wurden beim *1. Tier* insgesamt 48 ccm Blut durch Durchtrennung einer Ohrvene gewonnen, beim *2. Tier* insgesamt 90 ccm in 3 Aderlässen, beim 3. Tier insgesamt 93 ccm in 4 Aderlässen (s. Tabelle 1 und Abb. 1). Der Höhepunkt der Anämie wurde erreicht mit:

1. 10,9 g-% Hgb. 3,4 Mill. Erythrocyten.
2. 9,2 g-% Hgb. 2,83 Mill. Erythrocyten.
3. 10,9 g-% Hgb. 3,32 Mill. Erythrocyten.

Bei den beiden ersten Tieren wurde der Ester-P in den Blutkörperchen nur vor Beginn, auf dem Höhepunkt der Anämie und 1 Monat nach Abschluß des Versuches bestimmt, beim 3. Tier außerdem nach jedem Aderlaß, so daß hierbei die genaueste Kurve gewonnen wurde.

Alle Kurven, speziell die letzte, *zeigen ein dem Absinken und Wiederansteigen von Hgb. und Erythrocyten absolut parallel laufendes Verhalten, sowohl des Esterphosphors im Blute* — wie vorausgesetzt — *als auch*

Tabelle 1. Aderlässe bei Kaninchen.

Tier	Datum	Blutbefunde	Hämoglobin g-%	Erythrocyten Mill.	Reticulocyten ‰	Hämatokrit %	Anorgan. P-Blut mg-%	Ester-P-Blut mg-%	Ester-P-Blutkörperch. mg-%	Gesamtsäurelösliches P-Blut mg-%
1	28. 8. 36	Vor Beginn . . .	13,3	4,77		41	5,93	44,07	107,5	50,0
		25 ccm entnommen	10,9	4,1		28	7,41	36,29	129,6	43,7
	9. 9. 36	Nach 10 Tagen Ruhe	13,3	4,41						
	12. 9. 36	23 ccm entnommen	11,1	3,4		31	2,51	19,9	63,0	22,5
	14. 10. 36	Nach 1 Monat Ruhe	14,2	4,94		41	5,55	40,25	96,3	45,8
2	1. 9. 36	Vor Beginn . . .	11,8	4,4		33	4,69	35,91	108,8	40,6
		33 ccm entnommen	9,4	2,7		23	6,56	25,34	110,2	31,9
	11. 9. 36	17 ccm entnommen								
	15. 9. 36	40 ccm entnommen	9,2	2,83		25	2,87	20,93	81,56	23,80
	15. 10. 36	Nach 1 Monat Ruhe	15,9	5,93		40	4,66	41,64	100,5	46,3
3	4. 9. 36	Vor Beginn . . .	13,0	4,33		33	5,66	32,1	93,7	38,1
		33 ccm entnommen	13,1	4,5		34	5,92	34,08	98,3	40,0
	8. 9. 36	Vor 2. Abnahme .	12,3	4,94		33,5	5,38	26,82	77,1	32,2
		Nach 2. Abnahme 25 ccm, 1 Std. aufgespannt . .	12,0	3,6		32	7,19	23,24	69,2	31,9
	10. 9. 36	20 ccm entnommen	10,9	4,01		30	4,35	20,65	66,43	25,0
	14. 9. 36	15 ccm entnommen	11,6	3,7		32	2,38	21,62	62,9	24,0
	16. 10. 36	Nach 1 Monat Ruhe	14,4	3,17		37	4,30	40,9	106,5	45,2

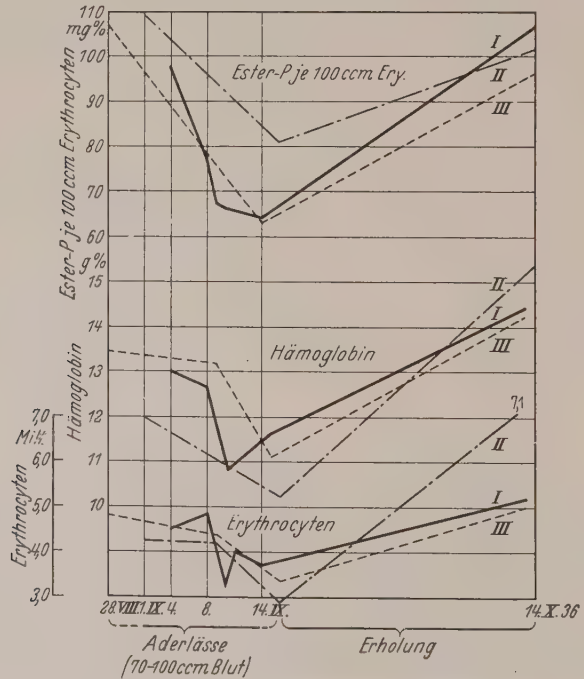


Abb. 1. Wirkung von Aderlässen bei 3 Kaninchen.

wider Erwarten — weil im Gegensatz zu den Befunden bei kindlichen Anämien — *des Esterphosphors in den roten Blutkörperchen.*

Versuch II. Anämie durch 8 intravenöse Injektionen von insgesamt 0,19 g Cholat in Ölsäure an 1 Tier (Tabelle 2 und Abb. 2).

Tabelle 2. Ölsäurecholatinjektion.

Datum	Blutbefunde	Hämoglobin g-%	Erythrocyten Mill.	Reticulocyten ‰	Hämatokrit %	Anorgan. P-Blut mg-%	Ester-P-Blut mg-%	Ester-P-Erythrocyten mg-%	Gesamtsäurelöslicher P im Blut mg-%
21. 9. 36	Vor Beginn . .	13,5	5,33	7	31	6,83	33,17	97,36	40,0
21. 9. 36	1 ccm injiziert.								
22., 23., 24., 25. 9. 36	Je 2 ccm injiziert								
25. 9. 36		12,4	6,29	49	32	5,66	41,7	117,63	46,7
26., 28. 8. 36	3 ccm injiziert								
28. 9. 36	4 ccm injiziert	12,2	6,3						
29. 9. 36	5 ccm injiziert								
†	Herzpunktion .	12,0	4,85	37	30	6,26	37,44	115,1	43,7

Obwohl hier nur ein mäßiges Absinken des Hgb. auf 12,4 g-% mit leichtem Ansteigen der Erythrocyten auf 6,29 Mill. erreicht wurde, stieg bei absinkendem Hgb. der Ester-P der Blutkörperchen an (entsprechend der Erythrocytenvermehrung?). Leider starb das Tier nach der 8. Injektion, die letzten Werte wurden an durch Herzpunktion gewonnenem Blute bestimmt (Tabelle 2 und Abb. 2).

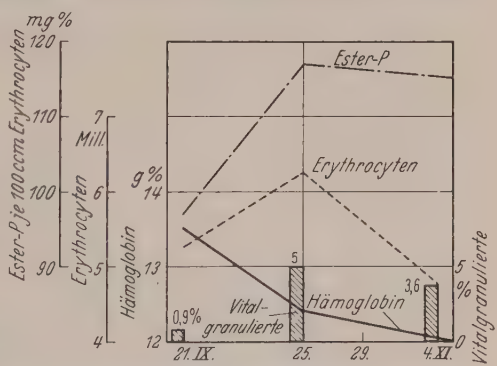


Abb. 2. Wirkung von Ölsäurecholat-Injektionen auf das Blut eines Kaninchens.

Versuch III. Injektionen von Natriumoleat führten nicht zu einer wesentlichen Anämie. Wir unterlassen deshalb die Wiedergabe der gewonnenen Daten.

Versuch IV. *Anämie durch intravenöse Injektionen von 2%igem Phenylhydrazinacetat bei 3 Tieren.*

Beim *1. Tier* trat nach 4 Injektionen von insgesamt 6,5 ccm Phenylhydrazinacetat (2%ige Lösung) der Höhepunkt der Anämie mit 8,8 g-% Hgb., 3,04 Mill. Erythrocyten ein. Wiederum sanken der Ester-P im Blute und der Ester-P in den Blutkörperchen parallel der zunehmenden Anämie ab, der erstere von 35,07 auf 15,0, der letztere von 110,3 auf 72,80 mg-% (s. Tabelle 3 und Abb. 3).

Tabelle 3. Phenyl-

Datum	Blutbefunde	Hämoglobin g-%	Erythrocyten Mill.	Reticulocyten ‰	Hämatokrit %	Anorgan. P im Blut mg-%	Ester-P im Blut mg-%
	Tier 1						
19. 10. 36	Vor Beginn	13,5	3,87	12	31	4,93	35,07
	2 ccm intravenös . .	10,3	3,45				
20. 10. 36	1 ccm						
21. 10. 36	1,5 ccm						
22. 10. 36	2 ccm						
23. 10. 36	Nach 4 Injektionen .	8,8	3,04	9	20	6,70	15,70
9. 9. 36	Nach 14 Tagen Ruhe	13,7	5,03	15	37	5,31	35,29
	Tier 2						
	Vor Beginn	12,7	3,93	17	38	6,77	32,03
26., 28. 11. 36	1 ccm intravenös						
1. 12. 36	Je 2 ccm, also nach 4 Injektionen . . .	12,6	4,5	39	35	5,94	27,76
3., 5., 7. 12. 36	Je 2 ccm, also nach 7 Injektionen . . .	10,5	3,07	340	30	5,32	35,28
10., 12., 14. 12. 36	Je 2 ccm						
14. 12. 36	Nach 10 Injektionen (19 ccm Ph.) . . .	12,4	3,91	87	38	6,72	30,38
	Tier 3						
9. 1. 37	Vor Beginn	14,0	5,6	7	37	4,0	30,7
11. 1. 37	1 ccm intravenös						
13., 15., 18. 1. 36	Je 2 ccm						
19. 1. 37		12,7	3,09	450	30	5,5	26,5
21. 1. 37	Ruhe	10,1	2,55	200	29		
22. 1. 37		10,7	2,80	180			
23. 1. 37		11,6	4,2	188			

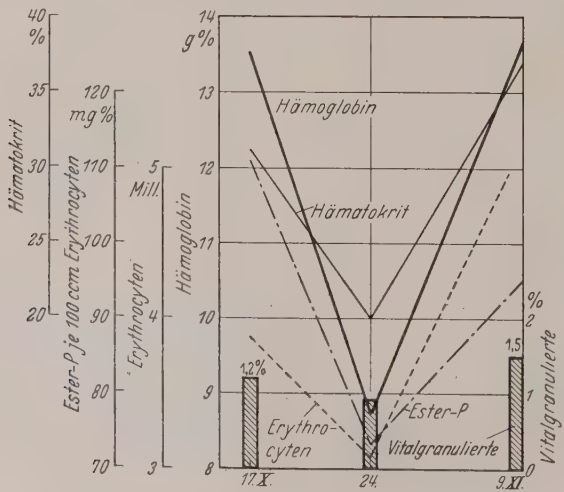


Abb. 3. Phenylhydrazinanämie (Tier 1).

hydrazinacetat 2%.

Gesamtsäurelöslicher P im Blut mg-%	Ester-P in Blutkörperchen mg-%	mg-% P bei der Hydrolyse nach 7′	30′	180′	Unhydrolysiert %	In Prozent des gesamtsäurelöslichen P im Blut: anorgan. P	Pyrophosphat	Hexosephosphat	Glycerophosphat
40,0	110,3								
21,70	72,86								
41,60	94,40								
38,8	82,7								
33,7	77,5								
40,6	115,0								
37,10	78,5	5,48	6,58	15,93	47,43	18,10	14,77	28,16	38,97
34,7	80,9	12,25	14,75	19,40	36,8	11,53	35,5	20,31	32,56
32,6	88,3	3,35	4,85	9,7	63,4	17,19	10,46	19,84	52,50

Dagegen war der anorganische P im Blute zur Zeit der stärksten Anämie von 4,93 auf 6,70 mg-% gestiegen. Sämtliche Werte näherten sich nach 14tägiger Pause wieder der Norm. Das Verhalten der Reticulocyten zeigte keine Besonderheiten.

Beim 2. und 3. Tier wurden die Untersuchungen durch die Hydrolyse der Phosphorsäureester in der ursprünglich von *Lohmann* für den Muskel angegebenen Form[7] ergänzt.

Gemessen wurden die Hydrolysewerte nach 7, nach 30 und nach 180 Minuten. Die Messung nach 30 Minuten geschieht vorwiegend zur Kontrolle. Es entspricht dann nach *Lohmann* die Differenz zwischen dem anorganischen Phosphor im Blute und der sog. 7 Min.-Fraktion zur Hauptsache dem Pyrophosphat, die Differenz zwischen 3 Stunden- und 7 Min.-Hydrolysewert im wesentlichen dem Hexosephosphat, diejenige zwischen dem gesamtsäurelöslichen Phosphor im Blute — also der Summe von Ester- und anorganischem Phosphor im Blute — und dem 3 Stunden-Hydrolysewert dem Glycero- (Rest-) Phosphat. Herangezogen wurde dies Aufspaltungsverfahren, um festzustellen, welche Esterfraktion bei den Schwankungen des Esterphosphats im Blutkörperchen am stärksten beteiligt war und damit auch für den An- und Abbau im Erythrocytendepot die Hauptrolle spielte.

Beim *2. Tier* (Tabelle 3 und Abb. 4) wurde nach insgesamt 7 intravenösen Injektionen von insgesamt 13 ccm 2%igen Phenylhydrazinacetats eine Anämie von 10,5 g-% Hgb. mit 3,07 Mill. Erythrocyten erreicht. Der anorganische P im Blute war von 6,77 auf 5,32 mg-% abgesunken. Während der Ester-P im Blute nur geringe Schwankungen zeigte, war der Ester-P in den Blutkörperchen nach anfänglicher leichter Senkung bei Zunahme der Anämie angestiegen, und zwar *von 82,7 auf 115,0 mg-%, so daß hier ein Verhalten entsprechend dem bei menschlicher Anämie vorliegt.*

Die regelmäßige Kontrolle der Reticulocyten ergab hier interessanterweise ein äußerst rasches Ansteigen bis zur Krise mit 340‰ beim

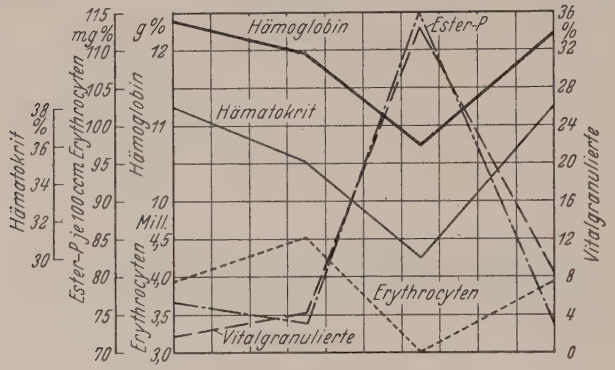


Abb. 4. Phenylhydrazinanämie (Tier 2).

Tiefstand der Anämie. Obwohl dann in gleichen Abständen wie vorher noch 3 weitere Injektionen von Phenylhydrazinacetat gemacht wurden, erholte sich das Tier rasch von seiner Anämie, das Hgb. stieg auf 12,4%-g, die Erythrocyten auf 3,91 Mill., die Reticulocyten sanken in 7 Tagen auf 87% ab (eine wider Willen erreichte Heilung der Anämie durch die Reticulocytenkrise, s. auch unten). Dementsprechend glichen sich auch der anorganische und Esterphosphor im Blut und Blutkörperchen wieder den Ausgangswerten an. Leider wurde erst in diesem Stadium die erste Hydrolyse durchgeführt, die also nur bedingt, durch Vergleich mit den späteren Hydrolysen, verwertet werden kann, da sie wieder fast normale Verhältnisse darstellt.

Beim *3. Tier* (s. Tabelle 3 und Abb. 5) wurde nach 4 intravenösen Injektionen von Phenylhydrazinacetat eine Anämie von 10,1 g% Hgb. und 2,55 Mill. Erythrocyten erreicht. Der anorganische Phosphor im Blute stieg von 4,0 auf 5,5 mg%, der Ester-P im Blute sank von 37,7 auf 26,5 mg-%, *der Ester-P in den Blutkörperchen stieg wieder an*, und zwar von *80,9 auf 88,3* mg-%. Der Vergleich der Hydrolysen vor Beginn und im Höhepunkt der Anämie ergab bei Gleichbleiben bzw. Steigerung

der Prozentanteile des anorganischen P sowie des Hexose- und Glycerophosphatanteils eine Verminderung des Pyrophosphatanteils auf weniger als $^1/_3$ des Ausgangswertes. Es darf wohl angenommen werden, daß die beim 2. Tier vorliegende Hydrolyse eine ähnliche noch nicht wieder voll ausgeglichene Verschiebung darstellt, bei der auch eine Verminderung des Pyrophosphatanteils zu verzeichnen ist. — Auch beim 3. Tier trat übrigens eine Reticulocytenkrise (450%) mit anschließender rascher Erholung ein. Die Ester-P-Zunahme der Erythrocyten ist hier geringer als bei Tier 2. Wenn diese Versuche auch nicht sehr zahlreich sind, so kann doch der Schluß daraus gezogen werden, daß die beim Menschen (s. unten) offenbar konstante Steigerung des Ester-P in den Blutkörperchen bei Anämie bei den Kaninchen nicht regelmäßig auftritt, wir konnten sie nur bei zweien der 3 mit Phenylhydrazinacetat behandelten Tiere beobachten. Es ist nicht wahrscheinlich, daß wir bei Tier 1 die Reticulocytenkrise mit der Ester-P-Steigerung deshalb übersehen haben, weil das Blut nur in Intervallen untersucht wurde. Das weitere Absinken des Hämoglobins wäre sonst nicht erfolgt. Die bei den Tieren 2 und 3 gewonnenen Hydrolysen der Phosphorsäureester zeigten im Höhepunkt der Anämie eine absolute und relative Verminderung des Pyrophosphats mit gleichzeitiger relativer Vermehrung der Anteile des Glycerophosphats am gesamtsäurelöslichen Phosphor im Blute. Als Nebenbefund zeigte die in den 2 letzten Fällen eingetretene Reticulocytenkrise den beginnenden Umschwung trotz weiterer Behandlung an und leitete die Heilung ein.

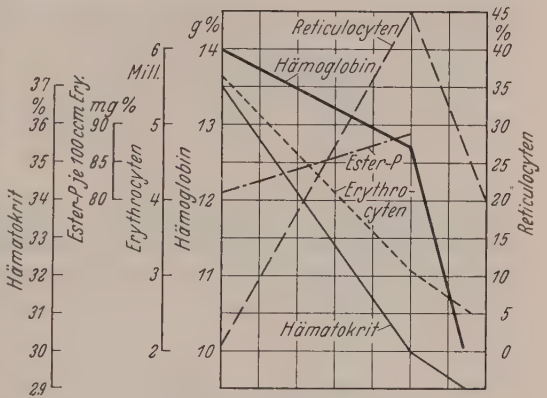


Abb. 5. Phenylhydrazinanämie (Tier 3).

Diese Tierversuche lehren also, daß die biochemischen Vorgänge im Erythrocyten bei der Aderlaß- und bei der Phenylhydrazinacetat-Anämie des Kaninchen ganz verschieden sind.

Während bei der Aderlaßanämie der Bestand an Esterphosphor passiv den Bewegungen des Hämoglobins und der Erythrocyten folgt, sehen wir bei der Phenylhydrazinanämie in den Fällen, in denen eine Reticulocytenkrise erfolgt, eine Steigerung der P-Ester der Erythrocyten eintreten. Hierbei ist allerdings ein in Zahlen faßbarer Parallelismus des morphologischen Phänomens der Reticulocytenvermehrung und des biochemischen der Zunahme der Phosphatester nicht festzustellen.

Tabelle 4. Kind-

Nr.	Name	Diagnose	Alter	Datum
1	Inacker	Anämie bei diffuser Sarkomatose, †	3 Mon.	16. 8. 36
2	Jakobi	Anämie bei subchronisch verlaufender lymphatischer Leukämie, †	$4^1/_2$ J. 5 Jahre	12. 9. 36 8. 12. 36 5. 2. 37
3	Heppner	Anämie bei Lipoidnephrose	$5^1/_2$ J.	10. 12. 36 8. 1. 37
	Heppner	Anämie gebessert		13. 3. 37
4	Brieden	Anämie bei Lymphogranulomatose	14 J.	5. 10. 36
5	Nabelschnurblut I	o. B.	—	18. 12. 36
6	Ochs, Kath. . .	Hyperglobulie bei septischem Infekt Normal	11 Tage 40 Tage	15. 10. 36 13. 11. 36

Es ist jedoch sehr auffällig, daß bei dem Tier 1, bei welchem die Krise ausbleibt — und die Werte für Vitalgranulierte überhaupt niedrig sind —, der Ester-P dem Sturz des Hämoglobins und der Blutkörperchenzahl wie bei der Aderlaßanämie folgt.

B. Untersuchungen an anämischen Kindern mit Nachuntersuchungen während der Heilung bzw. des unbeeinflußbaren Fortschreitens der Anämie nebst Kontrolluntersuchungen an gesunden Kindern und Erwachsenen.

Es wurden 10 Kinder mit Anämie verschiedener Genese im Alter von 5 Tagen bis zu 14 Jahren, 5 normale Kinder und 2 Erwachsene untersucht, ferner 2mal normales frisches Nabelschnurblut und ein wenige Tage altes Kind mit Hyperglobulie, bei dem ein septischer Infekt vorlag.

Das Blut wurde meist aus der Kopfvene, in einzelnen Fällen aus der Armvene gewonnen, steril in einem Röhrchen mit etwas Heparin aufgegangen und mit einem Glasstab umgerührt. Die hämatologischen Untersuchungen wurden sofort gemacht, die blutchemischen spätestens innerhalb von 24 Stunden, wobei die Aufbewahrung bis zur Verarbeitung im Eisschrank erfolgte.

Bei den ersten Fällen wurden Hydrolysen nicht durchgeführt, deshalb sind diese auf besonderer Tabelle (4) zusammengestellt. Da bei zweien dieser Fälle im weiteren Verlauf noch Hydrolysen gemacht wurden, sind diese auf beiden Tabellen (4 und 5) aufgeführt.

Die Prüfung der Tabellen 4 und 5 ergibt, daß der anorganische P im Blute meist mit zunehmender Anämie absinkt, gelegentlich aber auch ansteigt, sich also nicht gesetzmäßig verhält. Der Ester-P im Blute sinkt meist parallel der zunehmenden Anämie ab, es finden sich aber auch hier Abweichungen, so im Falle 5, Tabelle 5 (*Niemann-Pick*sche Krankheit) mit nur geringgradiger Anämie. *Dagegen findet*

liche Anämien.

Hämoglobin g-%	Erythrocyten Mill.	Normoblasten %	Reticulocyten ‰	Hämatokrit %	Anorgan. P im Blut mg-%	Ester-P im Blut mg-%	Ester-P-Blutkörperchen mg-%	Gesamtsäurelöslicher P im Blut mg-%
7,2	2,79	+	0—1	14	4,10	15,40	103,7	19,50
6,4	2,09	3	15	16	3,84	13,46	83,06	17,30
7,0	1,87	11	9	20	4,94	18,56	89,9	23,50
6,8	1,73	2	17	14	3,5	14,0	100,0	17,5
9,8	2,44	—		27	7,37	19,73	71,1	27,10
9,0	1,86	—	36	20	4,70	18,1	88,5	22,80
14,2	3,96	—	12	38	5,0	22,0	57,9	27,0
10,3	2,95	—		23	5,67	23,73	88,29	29,40
17,0	4,84	20	13	64	6,6	28,24	43,7	34,84
24,0	7,70	+	+	81	5,31	35,29	41,9	40,6
15,3	5,24	—	3	36	6,72	22,08	60,2	28,8

sich durchweg eine erhebliche weit über der Fehlergrenze liegende Zunahme des Esterphosphors in den roten Blutkörperchen in beiden Tabellen (4 und 5), und zwar dem Verhalten des Hgb. und der Erythrocyten gegensinnig verlaufend. Als besonders einleuchtende Beispiele führe ich einen Fall von hochgradiger Anämie (Fall 1, Tabelle 5) und einen von hochgradiger Hyperglobulie (Fall 6, Tabelle 4) an:

1. Fall 1, Tabelle 5: Hgb. 6,6 g-%, Erythrocyten 1,35 Mill. *Ester-P in den Blutkörperchen 150,6 mg-%*,
   Heilung: Hgb. 15,7 g-%, Erythrocyten 4,55 Mill. Ester-P in den Blutkörperchen *60,7 mg-%*.
2. Fall 6, Tabelle 4: Hgb. 23,9 g-%, Erythrocyten 9,4 Mill. Ester-P in den Blutkörperchen *41,9 mg-%*.

Entsprechend, wenn auch nicht immer so ausgesprochen, verhält sich der Esterphosphor in den Blutkörperchen in allen untersuchten Fällen.

Es darf also folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Bei Verminderung der Zahl der Erythrocyten und damit Verminderung des Gesamtdepots an Esterphosphor tritt im einzelnen Erythrocyten eine überschießende Vermehrung des Esterphosphors ein, *so daß auch bei starker Anämie* durch diese Regulierung *der Gesamt-Esterphosphor im Blut verhältnismäßig weniger vermindert wird.* Da der Esterphosphor im Serum sehr gering ist, meist unter 1 mg-%, darf er bei dem Versuch zur Klärung dieser Tatsachen vernachlässigt werden. Dies um so mehr, als die direkte Relation zwischen dem Ester-P im Blute und dem in den Blutkörperchen auch in umgekehrter Weise bei der Hyperglobulie in Erscheinung tritt (s. oben).

Die Untersuchungen zur Klärung der Frage, welche der Fraktionen der Phosphorsäureester an diesen Verschiebungen am stärksten beteiligt

Tabelle 5. Kind-

Nr.	Name, Diagnose	Alter	Datum	Hämoglobin g-%	Erythrocyten Mill.	Normoblasten %	Reticulocyten ‰	Hämatokrit %
1	Mautz, Melaena neonatorum	5 Tage	5. 2. 37	6,6	1,35		39	9
	(Blutungsanämie), geheilt	26 Tage	26. 2. 37	15,7	4,55	2	27	38
2	Latt, Anämie bei multiplen Abscessen	9½ Mon.	1. 6. 37	8,8	3,68		37	27
3	Schmidt, Anämie bei Dystrophie	11 Monate	10. 1. 37	8,5	3,03	2	12	24
		12 Monate	2. 2. 37	11,6	3,53		11	30
		13 Monate	24. 3. 37	13,7	3,75		13	36
4	Meurer, Anämie bei Dystrophie u. Pneumonie	12 Monate	5. 3. 37	7,7	2,72	2	17	23
5	Grebe, Anämie bei Niemann-Pick	29 Monate	23. 2. 37	14,6	3,90	2	75	36
	†	31 Monate	5. 4. 37	12,7	3,49	4	100	35
6	Jakobi, s. Tab. 4 Fall 2	4½ Jahre	5. 2. 37	6,8	1,73	2	17	14
7	Heppner, Anämie bei Lipoidnephrose	5½ Jahre	13. 3. 37	14,2	3,96		12	38
8	Herbener, Anämie bei Tuberkulose	11½ Jahre	3. 4. 37	12,0	3,38		22	30
								Normal-
9	Nabelschnurblut II		26. 1. 37	20,9	5,48	12	19	68
10	Berg, o. B.	3 Monate	1. 3. 37	16,1	4,93	5	19	36
11	Rau, Phimose, sonst o. B.	7 Monate	3. 3. 37	15,1	4,97		14	35
12	Hesse	11½ Jahre	14. 4. 37	16,0	4,30			43
13	Wahl	14 Monate	17. 3. 37	17,0	4,79		11	49
14	Sommer	21 Monate	18. 2. 37	12,9	3,47		10	40
15	Erwachsen I	27 Jahre	12. 2. 37	16,8	4,95		3	42
16	Erwachsen II	52 Jahre	4. 2. 37	15,3	4,45		1	42

sind, führten vermittels der Hydrolyse auch zu konstanten wohl als gesetzmäßig anzusehenden Resultaten.

Schon vor Berechnung der Prozentanteile der Fraktionen am gesamtsäurelöslichen Phosphor im Blute fiel auf, daß im Vergleich zu den Hydrolysen bei hämatologisch gesunden Fällen *die 7'-Fraktion*, also die leichtest hydrolysierbare, *bei allen Anämien erheblich vermindert war* (s. Tabelle 5). Der gesamtsäuerlösliche Phosphor im Blute war entsprechend dem Absinken des Esterphosphors im Blute fast immer etwas vermindert, allerdings durch das inkonstante Verhalten des anorganischen P gelegentlich weniger als zu erwarten wäre. Er setzt sich zusammen (s. oben) aus dem anorganischen Phosphor und den 3 wichtigsten Phosphorsäureestern, Pyro- oder Adenosinpyrophosphat, Hexose-di-Phosphat und Glycero- (Rest-) Phosphat. Die Durchschnittswerte für die Fraktionen, ausgedrückt in Prozenten des gesamtsäurelöslichen P liegen nach den eigenen Bestimmungen an gesunden Kindern:

liche Anämien.

Anorgan. P im Blut mg-%	Ester-P-Blut mg-%	Ester-P-Blutkörperch. mg-%	mg-% P bei der Hydrolyse nach 7′	30′	180′	Unhydrolyseiert %	Gesamtsäurelöslicher P im Blut mg-%	Anorgan. P %	Pyrophosphat %	Hexosephosphat %	Glycerophosphat %
6,25	13,55	150,6	0,55	1,65	4,25	68,6	19,8	31,56	2,77	18,68	49,91
6,05	23,05	60,7	3,75	4,95	7,05	69,4	29,1	20,78	12,8	11,34	54,98
5,64	20,16	74,7	1,31	2,41	6,46	68	25,8	21,86	5,08	19,96	53,10
2,28	18,56	64,8	0,36	1,51	4,06	73,9	20,84	10,94	1,72	17,75	69,58
5,39	25,00	81,2	1,10	2,9	8,9	64,4	30,39	17,73	3,61	25,69	52,97
6,50	24,50	68,1	2,30	3,7	8,1	66,9	31,0	20,97	7,42	18,71	52,90
7,50	18,00	78,2	2,35	3,0	5,4	70	25,5	29,41	9,21	11,96	49,41
4,0	17,0	47,2	2,85	3,7	5,65	66,8	21,0	19,05	13,57	13,33	54,05
2,8	23,0	65,7	2,85	4,5	7,85	70,2	25,8	10,85	11,05	19,38	58,71
3,5	14,0	100,0	0,5	2,1	5,2	62,9	17,5	20,0	2,85	26,85	50,28
5,0	22,0	57,9	2,5	4,3	7,0	68,2	27,0	18,52	9,26	16,66	55,55
4,6	22,2	74,0	4,3	5,05	7,0	68,5	26,8	17,16	16,05	10,07	56,72
Fälle:											
8,1	24,7	35,9	7,15	9,6	12,5	49,4	31,9	24,70	21,80	16,31	37,19
5,58	24,42	67,8	2,84	4,32	7,72	68,4	30,0	18,6	9,46	16,26	55,67
7,3	23,4	66,9	2,0	3,0	6,9	66	30,7	23,78	6,51	15,96	53,74
4,0	27,7	64,4	4,7	5,65	9,3	66,4	31,7	12,62	14,83	14,51	58,00
6,0	20,7	42,2	2,3	4,0	7,5	63,8	26,7	22,47	8,61	19,48	49,44
6,2	30,1	75,3	3,8	4,65	10,5	65,1	36,3	17,08	10,46	18,46	54,0
5,0	25,0	59,5	4,15	5,85	10,35	58,6	30,0	16,67	13,83	20,67	48,83
4,44	22,06	52,5	1,46	6,56	10,46	52,6	26,5	16,75	5,50	33,96	43,97

			nach *Nissen*[8])
für Pyrophosphat	zwischen	6,5 und 14,8%,	20,2%
„ Hexose-di-Phosphat	„	14,5 „ 19,5%,	12,3%
„ Glycerophosphat	„	50 „ 58,0%,	42—48%

beim älteren Kinde und beim Erwachsenen verschiebt sich das etwas zugunsten des Pyro- und Hexosephosphats. Wir finden also um etwas weniger Pyro- und etwas mehr Hexo- und Restphosphat als *Nissen*, ohne daß der Unterschied groß ist.

Bei den anämischen Kindern bis zu $5^1/_2$ Jahren lagen die Werte für das Pyrophosphat zwischen 1,72 und 9,2%, nur bei einem Kinde mit einer leichten Form von Anämie bei 16,05% (Tabelle 5, Nr. 8). Es war also diese leichtest hydrolysierbare Fraktion sonst in allen Fällen vermindert zugunsten von Hexosephosphat und Glycerophosphat, die in wechselnder Stärke beide vermehrt waren. Die Tatsache der

Zunahme dieser Fraktionen zeigt also, daß die Vermehrung des Esterphosphors in den Blutkörperchen bei den kindlichen Anämien zugunsten gerade dieser Fraktionen erfolgt.

Versucht man in Analogie zu den Ergebnissen der Tierversuche eine Beziehung zwischen der Reticulocytenzahl und den Werten des Ester = P in den Erythrocyten nachzuweisen, so stößt dieser Versuch auf Schwierigkeiten. Leider enthielt unser Material von Anämien überhaupt keine Fälle mit stark erhöhten Mengen von Vitalgranulierten. Ein Versuch mit Pernämyl in dieser Richtung schlug auch fehl. Etwas erhöhte Werte zeigt der Fall von *Niemann-Pick*scher Krankheit, der aber nur eine leichte Anämie aufweist. Hier ist der Ester-P der Erythrocyten kaum erhöht. Umgekehrt hat die Blutungsanämie infolge Melaena den höchsten beobachteten Ester-P der Blutkörperchen bei nur mäßigen Mengen von Vitalgranulierten. *Es ist also nicht möglich zu sagen, daß die Steigerung des Ester-P Ausdruck derselben Regeneration sei, die in der Vermehrung der Vitalgranulierten zum Ausdruck kommt.* Dementsprechend zeigt Fall 1 der Tabelle 4 (Anämie bei diffuser Sarkomatose) bei geringer Regeneration des roten Blutbildes eine ausgesprochene Erhöhung des Ester-P, während das die Kennzeichen lebhafter Hämopoese zeigende Nabelschnurblut in beiden Fällen recht niedrige Werte für den Ester-P im Blutkörperchenvolumen aufweist.

Zusammenfassung.

1. Bei der Aderlaßanämie der Kaninchen sinken anorganischer und Esterphosphor im Blute sowie der Esterphosphor in den Blutkörperchen parallel dem Absinken des Hgb. und der Erythrocyten ab.

2. Bei der Phenylhydrazinacetatanämie verhielt sich der Esterphosphor in den Blutkörperchen in 2 von 3 Fällen gegensinnig zur Bewegung des Hämoglobins und der Erythrocyten. Beim Fallen dieser Werte stieg er.

3. Bei diesen beiden Fällen ergab die Hydrolyse eine Vermehrung der Hexose- und Glycerophosphatfraktionen des gesamtsäurelöslichen Phosphors im Blute.

Bei beiden Tieren trat bei starker Anämie eine Reticulocytenkrise ein, die die beginnende Heilung anzeigte und den Umschwung trotz weiterer anämisierender Behandlung herbeiführte. Der Ester-P der Erythrocyten zeigte mit Einsetzen der Regeneration steigende Tendenz.

4. Bei den untersuchten kindlichen Anämien sank der Esterphosphor im Gesamtblute mit zunehmender Anämie ab, während das Verhalten des anorganischen Phosphors keinen bestimmten Regeln unterlag. Dagegen stieg der Esterphosphor in den Blutkörperchen mit zunehmender Anämie an. Entsprechend der Depottheorie wird dadurch das Absinken des Esterphosphors im Blute eingeschränkt.

5. Beim Anstieg des Esterphosphors in den Blutkörperchen nehmen die schwer hydrolysierbaren Phosphorsäureester, das Glycero- und das Hexosephosphat, auf das Erythrocytenvolumen berechnet, zu. Diese Zunahme betrifft beide Fraktionen in wechselnder Stärke.

6. Der leicht hydrolysierbare Phosphorsäureester, das Pyrophosphat, nimmt beim Anstiege des Esterphosphors in den Blutkörperchen sowohl relativ wie auch absolut ab.

7. Eine Beziehung der Ester-P-Schwankungen zu den Bewegungen der Reticulocyten war bei den untersuchten kindlichen Anämien nicht zu erkennen. Inwiefern die Vermehrung des Esterphosphates bei ihnen ein Regenerationsphänomen darstellt, wofür die Tierexperimente sprechen, muß daher eine offene Frage bleiben.

Literaturverzeichnis.

[1] *Stearns* and *Warweg:* J. of biol. Chem. **1933,** Nr 102, 749. — [2] *Stearns* and *Warweg:* J. clin. Invest. **1934,** Nr 13, 411. — [3] *Stearns* and *Warweg:* Amer. J. Dis. Childr. **1935,** Nr 50, 1164. — [4] *Bodansky, Bakwin* and *Turner:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1931/32,** Nr 29, 1238. — [5] *Stearns* and *Warweg:* Amer. J. Dis. Childr. **1935,** Nr 49, 79. — [6] *Freudenberg:* Z. Kinderheilk. **1935.** Nr 57, 427. — [7] *Bomskov:* Z. physiol. Chem. **1932,** Nr 210, 67. — [8] *Nissen:* Z. Kinderheilk. **1936,** Nr 57, 289.

Marburg/Lahn, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Reichsanstalt für Mutter- und Kinderfürsorge in Wien
[Direktor: Professor *A. Reuss*].)

Zur Malariabehandlung der progressiven Muskeldystrophie[1].

Von
Dr. **Arnulf Meier,**
Assistent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 7. Juli 1937.)

Die Pathogenese der progressiven familiären Muskeldystrophie bildet heute noch eine außerordentlich umstrittene Frage, die durch die Tatsache, daß diese Erkrankung häufig in verschiedenen Mischformen auftritt, noch erschwert wird. Mit den gefundenen, stets konstanten, hochgradigen histopathologischen Veränderungen der erkrankten Muskulatur, die in einer auffallenden Kaliberdifferenz der atrophischen Muskelfasern, dem Vorkommen von abgerundeten, hypervoluminösen Muskelfibrillen, in Vakuolisierung, Spaltbildung und beträchtlicher Vermehrung der randständigen- und Binnenkerne bestehen, sind die durchaus nicht allgemeinen und stets sehr geringgradigen Veränderungen an den Rückenmarksvorderhornzellen nicht in Einklang zu bringen. Dies führte dazu, daß *Moebius, Erb* und auch *Strümpel* diese scheinbar primären Myopathien als Trophoneurose auffaßten.

Ken Kuré und seine Schule unternahmen es nun, experimentelle Untersuchungen des autonomen Systems durchzuführen, die unter anderem zeigten, daß nach Exstirpation des Bauchgrenzstranges bei Hunden weitgehende atrophische Veränderungen der Schenkelmuskeln im Sinne der progressiven Dystrophie auftraten. Andererseits fand *Hatano* an Leichen von Dystrophikern hochgradige Veränderungen der sympathischen Fasern, wie Faserausfall, extreme Atrophie, vakuoläre Degeneration und körnigen Zerfall sowohl im Grenzstrang als auch in den peripheren Nerven. — Bei einer zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Exstirpation des Halssympathicus bei postapoplektischen Spasmen konnte *Kimura* an den nach Monaten atrophisch gewordenen Muskeln — M. trapecius, deltoideus und pectoralis major — das typische Bild der Dystrophie nachweisen.

Der durch diese Tatsachen erwiesene Zusammenhang zwischen dem autonomen Nervensystem und der Muskeldystrophie veranlaßte *Rottmann*, eingehende Untersuchungen der dem autonomen System vollkommen untergeordneten Schweißsekretion anzustellen. Die Neigung der Dystrophiker zu Schweißausbrüchen ist bekannt, weshalb eine Untersuchung

[1] Mitteilung in der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wien am 23. 6. 37.

der Zusammenhänge hier besonders aussichtsreich schien. Andererseits finden sich in der Literatur sowohl klinische als auch experimentelle Beobachtungen über Störungen der Schweißabsonderung bei Schädigung des Grenzstranges oder der Rami communicantes. Die nach der *Minor*schen Methode von *Rottmann* durchgeführten Untersuchungen zeitigten denn auch das erwartete Ergebnis. An 3 Schwestern im Alter von 15, 14 und 11 Jahren, die verschiedene Stadien der progressiven Muskeldystrophie aufwiesen, konnte er Störungen der Schweißsekretion im Sinne einer partiellen Anhydrosis bzw. vikariierenden Hyperhydrosis nachweisen, wobei der Grad der Dyshydrosis mit dem Grad der Muskeldystrophie zunahm.

Es lag nun nahe, Hautstücke mit diesen dyshydrotischen Veränderungen histologisch zu untersuchen. Dabei fanden sich an den hyperhydrotischen Hautstellen gut ausgebildete, fast hypertrophisch anmutende Schweißdrüsen, während auf der anhydrotischen Seite eine Verkümmerung der Drüsenknäuel feststellbar war, wobei die Knäuel derart von Fett umgeben waren, daß der Eindruck einer substituierenden Fettwucherung gewonnen wurde. Außerdem aber zeigten fast alle Gefäße eine Auflockerung des perivasculären Gewebes mit beträchtlicher adventitieller Kernvermehrung und zelligen Infiltrationen aus Lymphocyten und vereinzelt auch Plasmazellen.

Auf Grund dieser an zahlreichen Fällen erhobenen Befunde nimmt nun *Rottmann* an, daß es sich bei der progressiven Muskeldystrophie primär um einen chronisch infiltrativen Reizzustand handelt, der sekundär zur Degeneration der vegetativen Muskelinnervation führt. Für diese Annahme spricht auch das klinische Bild, bei dem die stets vorhandenen Ermüdungserscheinungen und die Kopfschmerzen auf einen solchen Reizzustand hinweisen.

Auf Grund dieser Überlegungen kam nun als Therapie zum Unterschied von den bisherigen Versuchen mit Adrenalin-Pilocarpin und Glykokoll, die wohl hauptsächlich auf eine Tonisierung der noch vorhandenen brauchbaren Muskulatur hinauslaufen, eine die Körperkräfte aktivierende Umstimmungstherapie in Frage, wobei *Rottmann* als Neurologe der Wiener Schule zur Malariatherapie griff. Er tat dies um so lieber, als bereits *Wagner-Jauregg* im Jahre 1892 an der Grazer Nervenklinik über die interessante Beobachtung berichtete, wonach ein 19jähriger Bursche mit beginnenden dystrophischen Störungen an Typhus abdominalis erkrankte und nach Krankheitsablauf zum großen Erstaunen aller eine vollständige Heilung der Dystrophie erfolgte.

Die Malariakur führt *Rottmann* bei Dystrophikern folgendermaßen durch: Nach 5 Anfällen Abbrechen des Fiebers, danach 10 Tage vollkommene Ruhe, dann Beginn mit Turnübungen, während zur Kräftigung Malzpräparate gegeben und Quarzbestrahlungen durchgeführt werden. — Die Grenzen dieser Therapie sind selbstverständlich von vornherein

gegeben und man darf sich dabei keinen übertriebenen Hoffnungen hingeben. Es ist klar, daß, wenn auch der Versuch gelingt, durch Umstimmung den Reizzustand zu beheben, damit erst der progrediente Prozeß abgestoppt ist. Eine Reparation ist nur insoweit möglich, als noch gesunde Muskulatur und gesundes Nervengewebe vorhanden sind, die, durch Übung gestärkt, wenigstens zum Teil für die zugrunde gegangene eintreten können.

Die Berichte über Erfolge der Umstimmungstherapie und der Nachweis, daß die früher beschriebenen Hautveränderungen nach der Behandlung wesentlich zurückgingen, bestimmten uns, uns eingehend damit zu beschäftigen, und ich möchte mir erlauben, über 5 derartig behandelte Fälle und die dabei gemachten Beobachtungen zu berichten.

Die ersten 2 Fälle betreffen Geschwister, einen 14jährigen Knaben und ein 10jähriges Mädchen (P. L. und S. L., Nr. 13130, 13131). Beide sind seit dem 5. Lebensjahr krank. Der Prozeß schritt dauernd fort, beim Mädchen etwas schneller als beim Knaben. Lange fortgesetzte Adrenalin-Pilocarpinkuren und Gaben von Glykokoll blieben ohne Erfolg. Bei der Einlieferung konnte das Mädchen gar nicht, der Knabe mit Mühe kurze Zeit stehen. Die Kinder waren außerordentlich abgeschlagen und matt. Ihre Unbeholfenheit wurde durch die bestehende hochgradige Adipositas noch verstärkt. Der (nur beim Knaben bestimmte) Grundumsatz war beträchtlich herabgesetzt (— 28,6%). Innere Organe o. B., außer einer chronischen Tonsillitis (histolog. bestätigt).

Bei diesen veralteten Fällen erwarteten wir nach dem früher Gesagten durchaus keinen großen Erfolg, und es zeigte sich auch, daß durch die Malariakur nur eine ganz geringgradige Besserung der Beweglichkeit erzielt werden konnte, die aber immerhin ausreichte, daß die Kinder nicht mehr so hilflos im Bett lagen, sondern doch selbst die Lage wechseln konnten, wozu vorher stets eine Pflegeperson notwendig gewesen war. Der Knabe konnte schließlich auch mit fremder Hilfe einige Schritte machen und das Mädchen schlecht und recht mit Anhalten stehen. Wichtiger erscheint mir bei diesen Fällen die Erfahrung, daß beide Kinder psychisch freier wurden, ja geradezu in gehobener Stimmung waren und vor allem nie mehr über Müdigkeit klagten. Beide gaben auch übereinstimmend an, daß ihnen die Bewegungen jetzt viel leichter fielen. Beim Stehen klagten beide über Schmerzen in den Waden und in der Achillessehne, was wohl auf ein Lösen der Kontrakturen zurückzuführen sein dürfte.

Der nächste Fall betrifft einen 10jährigen Knaben (K. P., Nr. 13018), der häufige Anginen durchmachen mußte und im Anschluß an eine solche mit 7 Jahren an einer Nierenentzündung erkrankte. Danach traten die ersten Erscheinungen der Dystrophie auf. Es entwickelten sich Klumpfüße, die operiert wurden. Trotz Verabreichung von Glykokoll verringerte sich die Muskelkraft fortschreitend, während die Mattigkeit zunahm. Schließlich konnte sich das Kind nicht mehr zum aufrechten Stand erheben und nur mit Anhalten stehen.

Klinisch bot das Kind das typische Bild der progressiven Muskeldystrophie, eine beträchtliche Adipositas und eine eigenartig derbe sklerematige, an der Oberfläche teils grieselige, teils trockene und glänzende Haut, besonders an den unteren Extremitäten. PSR. und ASR. kaum auslösbar. Innere Organe o. B. Grundumsatz: — 19%. — Die Probeexcision der Haut ergab, wenn auch in geringem Grade, die von *Rottmann* beschriebenen perivasculären Rundzellinfiltrate (s. Abbildung).

Es wurde durch 7 Wochen eine Adrenalin-Pilocarpinkur durchgeführt und zugleich Testosan forte gegeben. Es kam im Laufe der ersten 14 Tage zu einer deutlichen Besserung. Die PSR. waren wieder gut auslösbar, das Kind konnte sich wieder

aufrichten und mit Mühe einige Schritte gehen. Dann blieb der Zustand stationär. Da wir die Malariakur versuchen wollten, setzten wir mit der Injektionskur aus, wobei — wie erwartet — die PSR. wieder zurückgingen und binnen 14 Tagen vollkommen verschwanden, während das Gehen weiterhin möglich war, jedoch wesentlich mehr Beschwerden machte.

Die Malariakur wurde vom Kind gut vertragen, obwohl wir erstmalig 7 Anfälle aufeinanderfolgen ließen (24 Stunden über 39°). — Die Veränderungen nach der Kur waren auffallend. Die PSR. wurden wieder auslösbar. Das Kind wurde während der Kur deutlich schlanker und proportionierter, die Haut zeigte nach der Kur eine

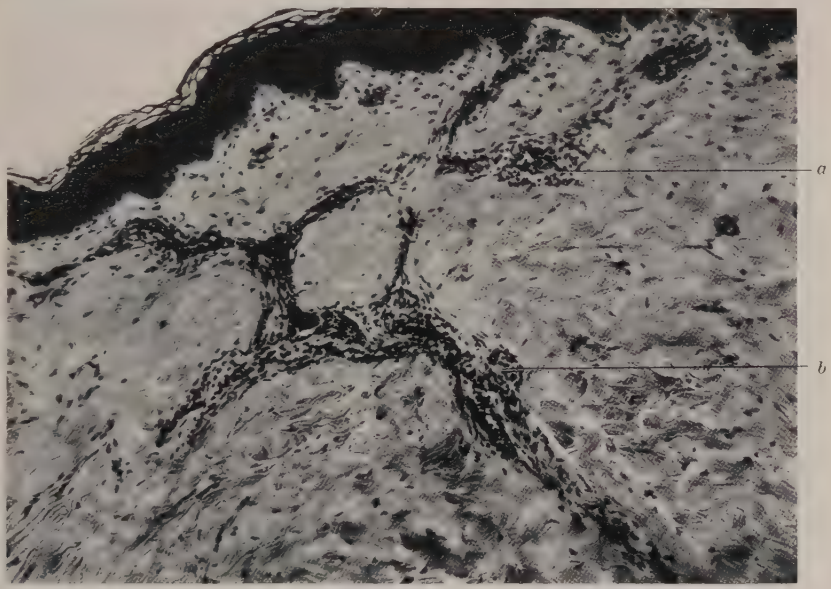


Abb. 1. Perivasculäre Rundzellinfiltrate der Haut bei progressiver Muskeldystrophie. (K. P., Nr. 13018.)

fast normale Elastizität, war nicht mehr grieselig und auch die Muskulatur der Beine fühlte sich weicher an. Beim Versuche aufzustehen, klagte auch dieses Kind über Schmerzen in den Waden und in der Achillessehne, trotzdem aber wurde das Gehen bald wieder möglich. Es zeigten sich mehrmals kleine Perioden stärkerer Ermüdbarkeit, doch ging das Kind nach 4 Wochen, wenn auch immer noch watschelnd, recht gut im Zimmer herum. Eine Kontrolle des Grundumsatzes ergab zu dieser Zeit einen Wert von + 11%, was auch mit der Beobachtung übereinstimmte, daß das Kind trotz normaler Kost nicht an Gewicht zunahm, während es vor der Kur trotz Verabreichung von Testosan forte zugenommen und erst nach beträchtlicher Einschränkung der Nahrungsmenge abgenommen hatte.

Leider mußte das Kind bald aus der Anstalt entlassen werden, und die häuslichen Verhältnisse waren, wie ich mich selbst überzeugen konnte, nicht dazu angetan, weitere Fortschritte zu begünstigen. Bei einer Nachuntersuchung 6 Monate nach der Kur mußte ich feststellen, daß die verordneten Turnübungen nicht in entsprechender Weise durchgeführt worden waren. Das Kind konnte wohl noch mittels Aufstützen der Hände auf die Oberschenkel gehen, doch war ihm der aufrechte Stand ohne Anhalten nicht möglich. Dagegen waren die PSR. nach wie vor

gut auslösbar. — Eine wesentliche Beeinflussung der Psyche des Kindes war in diesem Fall nich nachweisbar. Es war nach wie vor recht streitsüchtig und häufig mißlaunig.

Im 4. Fall handelt es sich um ein 12jähriges Mädchen (J. D., Nr. 13197), daß das Bild einer Mischform zwischen leichter Myatonia congenita und progressiver Muskeldystrophie bietet.

Das Kind war von Geburt an schwach, lernte erst mit 16 Monaten gehen, fiel außerordentlich leicht hin und konnte seinen Kopf lange kaum frei halten. Mit 3 Jahren mußte es noch in den nahegelegenen Park getragen werden, da es nicht so weit gehen konnte. Von Anfang an fiel den Eltern der watschelnde Gang auf. Während der Schulzeit besserte sich der Zustand etwas, doch klagte das Kind häufig über Kopfschmerzen und war stets sehr müde. Im Laufe der letzten Monate nahmen diese Beschwerden derart zu, daß das Kind vom orthopädischen Turnen meist nach Hause getragen werden mußte und schließlich nicht mehr selbst Stiegen steigen konnte.

Bei der Aufnahme ist das ungefähr seinem Alter entsprechend große Mädchen stark untergewichtig. Es zeigt eine außerordentlich schwache und zarte Muskulatur des Halses, der Arme und des Stammes, dergegenüber die Gesäß- und Beinmuskulatur den Eindruck einer Hypertrophie erwecken. Es bestehen lose Schultern, watschelnder Gang und typisches an-sich-Emporklettern beim Aufstehen. Die Bewegungen selbst sind nur geringgradig eingeschränkt (kapsuläre Kontrakturen?). Innere Organe, außer den Tonsillen, die chronisch entzündet sind, ohne Befund. Der Grundumsatz ist beträchtlich herabgesetzt: — 36%, was dem geringen Fettansatz zu widersprechen scheint, jedoch mit der hochgradigen Appetitlosigkeit, die schon seit jeher besteht in Einklang zu bringen ist. — Die Haut des Kindes fühlte sich besonders über den pseudohypertrophischen Muskelpartien derb und fest an und war allenthalben grieselig. Histologisch ließen sich auch hier geringgradige chronisch-infiltrative Prozesse perivasculär nachweisen.

Während der Malariakur klagte das Kind über starke Schmerzen, besonders im Abdomen, überstand aber doch die Fieberanfälle recht gut, die nach dem fünften (21 Stunden über 39°) abgebrochen wurden. Es erholte sich gut und klagte nie mehr über Müdigkeit und Kopfschmerzen, die doch vorher so ausgesprochen waren. Die Bewegungen wurden zusehends weniger beschwerlich, wenn auch die ohnehin geringgradigen Bewegungseinschränkungen nicht gebessert wurden. Die Derbheit der Haut nahm deutlich ab und die Muskulatur der Beine wurde weicher. — Das Kind wurde psychisch etwas freier, wenn auch die in den ersten Fällen so betonte Heiterkeit nicht erreicht werden konnte.

Die weitere häusliche Pflege war denkbar gut und so konnten wir bei den regelmäßigen Nachuntersuchungen stets weitere kleine Fortschritte im Sinne einer Kräftigung der Muskulatur nachweisen. Das Kind konnte schließlich in der Anstalt frei und ohne Anstrengung die Treppen bewältigen. Müdigkeitserscheinungen und Kopfschmerzen traten nie mehr auf. (Letzte Nachuntersuchung 5 Monate nach der Kur.)

Im letzten Fall sehen wir bei einem 10jährigen Knaben (O. R., Nr. 13344) wieder eine Mischform vor uns, wobei sich schon frühzeitig eine besondere Anfälligkeit des Zentralnervensystems kundtat. Im Alter von 6 Monaten machte das Kind „Fraisen" durch, entwickelte sich dann recht gut, lernte aber erst mit $1^1/_2$ Jahren gehen. Mit 3 Jahren erkrankte es an Poliomyelitis acuta anterior, die mit einer Lähmung beider Beine und des linken Armes einherging. Das Kind konnte schon nach 14 Tagen wieder gehen, doch blieb die Lähmung des linken Armes bestehen. — Der Zustand blieb dann bis zum 7. Lebensjahr unverändert. Von da an begannen leichte Gehbeschwerden, doch erst mit 9 Jahren wurde eine deutliche Massenzunahme der Waden bemerkt und zugleich wurden die Gehstörungen rasch stärker. Es entwickelte sich auch eine beträchtliche Adipositas und die Mutter gibt an, daß dem Kind immer kalt gewesen sei, trotzdem es zu Schweißausbrüchen neigte.

Bei der Aufnahme bietet das sehr mißlaunige Kind, das sich gegen seine Umgebung außerordentlich ablehnend verhält, das typische Bild der progressiven Muskeldystrophie, gegenüber der die alte poliomyelitische Lähmung des linken Armes in den Hintergrund tritt. Es besteht ein schiebender und watschelnder Gang, lose Schultern, Atrophie der Schulter- und rechten Armmuskulatur, Pseudohypertrophie der Becken- und besonders der Wadenmuskulatur. Hervorzuheben ist wieder die Derbheit der Haut, die zum Teil grieselig, zum Teil glatt, glänzend, wie gespannt war. Eigenartig sind auch die deutlichen, von mehreren Personen geprüften Temperaturdifferenzen zwischen verschiedenen Teilen der Körperoberfläche, wobei sich Zonen abgrenzen ließen, ohne daß eine Progredienz gegen die Peripherie festzustellen gewesen wäre. Auch die pseudohypertrophische Muskulatur fühlte sich derb und fest an. Innere Organe ohne Besonderheiten, aber auch bei diesem Kinde wieder der Befund einer chronischen Tonsillitis. Der Grundumsatz betrug + 26%.

Die Malariakur wurde gut vertragen und erst nach dem 8. Anfall (30 Stunden über 39°) abgebrochen. Das Kind erholte sich sehr rasch und fühlte sich in der Folgezeit wohl. Schon wenige Tage nach der Kur fiel das Weichwerden der Haut und der Muskulatur auf, die grieselige Beschaffenheit der Haut verschwand. Im Laufe von 4 Wochen erlernte das Kind wieder das Gehen, wobei es anfänglich über starke Schmerzen in den Knöcheln klagte. Der Grundumsatz betrug zu dieser Zeit + 0,7%. — Besonders auffallend war aber die fortschreitende Besserung bei häuslicher Pflege. 3 Monate nach der Kur ergab sich folgender Befund: Das Kind geht wesentlich leichter, wenn auch der watschelnde Gang erhalten ist. Es kann wieder mit fremder Hilfe Treppen steigen, was es vorher seit Monaten nicht mehr vermochte. Die Haut ist normal geworden. Das Kind klagt nie mehr über Kälte. Besonders fällt aber der Umgebung auf, daß das Kind freundlicher und lustiger geworden ist und lichte, frohe Augen hat. Es ist zufriedener, folgsamer und nicht mehr verdrossen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß in allen 5 Fällen die Malariakur ohne jeden Schaden vertragen wurde und daß —, wenn auch in sehr verschiedenem Ausmaße — Besserungen festzustellen waren, soweit eben, je nach dem Grade der Dystrophie, eine Reparation überhaupt noch möglich war. Die Frage, ob der Prozeß, wie wir es wünschen, durch die Kur wirklich abgestoppt werden kann, muß einstweilen unentschieden bleiben.

Von den deutlichen und ausschließlich im günstigen Sinne zu wertenden Veränderungen, die auf die Malariakur zurückzuführen sind, wären folgende hervorzuheben: Erreichen einer Beweglichkeit über das vorhandene Maß hinaus; wesentlich müheloseres Bewegen; zumindest teilweises Zurückbleiben der schon rein klinisch nachweisbaren Hautveränderungen als Zeichen einer Reparation; Verschwinden der Müdigkeitserscheinungen; Erleichterung des auf diesen Kindern lastenden psychischen Druckes.

Zwei während der Untersuchungen gemachte Beobachtungen sind zwar ungeklärt, scheinen aber bei kommenden Nachforschungen vielleicht beachtenswert. In den meisten unserer Fälle konnten beträchtliche Abweichungen des Grundumsatzes von der Norm festgestellt werden. In einem Fall wurde vor der Kur ein negativer, nach der Kur ein positiver Wert errechnet, in einem zweiten war der Grundumsatz vor der Kur beträchtlich gesteigert, nach der Kur normal. Dies legt die Annahme

nahe, daß durch die Umstimmungstherapie auch der Körperhaushalt wesentlich verändert wird. — Die zweite Beobachtung betrifft die in allen Fällen eindeutig nachgewiesene Erkrankung der Tonsillen, meist im Sinne einer chronischen Entzündung. Ob diese Entzündung nun eine primäre oder erst sekundäre Erscheinung ist, können wir nicht beurteilen, ist aber vielleicht ätiologisch nicht uninteressant. Für den Kliniker aber bedeutet diese Entzündung im Falle einer Dystrophie zweifellos eine strikte Indikation zur Tonsillektomie.

Zusammenfassung.

In 5 Fällen von progressiver Muskeldystrophie wurde die Malariakur nach *Rottmann* durchgeführt und dabei der Eindruck gewonnen, daß uns die Therapie eine Möglichkeit an die Hand gibt, dieses trostlose Leiden wenigstens in seinen Anfangsstadien entscheidend zu beeinflussen und in fortgeschrittenen Fällen zumindest Erleichterung zu bringen. Selbstverständlich genügt die verhältnismäßig kleine Zahl der bisher nachuntersuchten Fälle nicht, um ein abschließendes Urteil zu fällen.

Schrifttum.

Hatano, Kimura: Zit. nach *Rottmann.* — *Kuré:* Die vierfache Muskelinnervation. Berlin 1931. — Klin. Wschr. **1927 I.** — *Rottmann:* Wien. klin. Wschr. **1936 I.** — Mschr. Psychiatr. **93** (1936). — Psychiatr.-neur. Wschr. **1936 II.** — Z. Neur. **158** (1937). — Übrige Autoren zit. nach *Ibrahim: Pfaundler-Schloßmann:* Handbuch für Kinderheilkunde, Bd. 4, 4. Aufl. 1931.

Wien XVIII/3, Reichsanstalt, Glanzinggasse 37.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg-Lahn.
Direktor: Prof. Dr. *E. Freudenberg.*)

Über entzündliche, nichtdiphtherische Stenosen der Trachea und Bronchien.

Von
Hellmut Braulke.

(Eingegangen am 19. Juli 1937.)

Wenn man einmal von den selteneren Ursachen einer Larynxstenose, wie z. B. Fremdkörpern, eitriger Perichondritis des Larynx, Larynxphlegmone, Senkungsabsceß der Halswirbelsäule, Tuberkulose, Tumoren u. a., absieht, so findet man im pädiatrischen und laryngologischen Schrifttum gemeinhin den echten, d. h. diphtherischen Croup dem sog. Pseudocroup gegenübergestellt, wobei zur Umschreibung des Ausdruckes Pseudocroup bisweilen auch die Bezeichnung „unspezifischer" oder „nichtdiphtherischer Croup" auftaucht. Unter diese Diagnose werden nach der herrschenden Lehre *alle* Stenosen des Larynx und der Trachea gerechnet, soweit sie nicht auf Diphtherie oder einer der anfangs genannten besonderen Ursachen beruhen.

Für die Diagnose des diphtherischen Croup werden gewöhnlich der allmähliche Beginn, stetig zunehmende Atemnot mit geringen Intensitätschwankungen der Stenose und heiserer Husten mit zunehmender Aphonie als klassische Symptome in den Vordergrund gestellt, während man für den sog. Pseudocroup allgemein den ganz plötzlichen Beginn oft mitten in der Nacht, bellenden Husten mit mehr oder weniger klanghaltiger Stimme, die Besserung der Erscheinungen über Tag und ihre Verschlechterung bei Nacht als typisch annimmt. Über die Ursache und pathologische Anatomie des echten Croup bestehen keine Zweifel; die Anschauungen über die Ursache der nichtdiphtherischen Stenose differieren dagegen bisweilen erheblich. Von manchen Autoren wird der Pseudocroup als banale Laryngitis mit subglottischer Schleimhautschwellung bezeichnet, während andere von einer „infektiösen Laryngitis" besonderer Art sprechen (*Schick*[1] u. a.). Auf Grund bakteriologischer Untersuchungsbefunde werden von einigen Autoren Streptokokken in ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht. Wieder andere machen für die Stenose bei Laryngitis vor allem die anatomischen Eigentümlichkeiten des kindlichen Larynx, d. h. seine absolute und relative Enge gegenüber dem Larynx älterer Kinder und Erwachsener verantwortlich (*Goßmann*[2]). Von allen wird einer neurotischen Komponente beim Zustandekommen des Pseudocroups mehr oder weniger Gewicht beigelegt. Bekannt ist ferner der nicht seltene Zusammenhang mit Masern, und endlich ist es ein wiederholt beobachtetes Ereignis, daß recht bösartige, nichtdiphtherische Croupfälle während Grippeepidemien auftraten (*Schick*[1], *Lesné, Launay* und *Waitz*[3] u. a.).

Es liegt auf der Hand, daß es nicht angeht, diesen grippalen Croup und den neurotischen Pseudocroup mit einem und demselben Namen „Pseudocroup" zu belegen, denn beide Erkrankungen sind nach Verlauf

und Prognose grundverschieden. Die Gemeinsamkeit der nichtdiphtherischen Ätiologie ist kein ausreichender Grund, sie unter einer Bezeichnung zusammenzuwerfen.

Wir befassen uns im folgenden überhaupt nicht mit dem neurotischen Pseudocroup oder dem Pseudocroup sensu strictiori, sondern mit Fällen, die in die Gruppe des grippalen Croups gehören, mit Fällen, die sich durch ihre Bösartigkeit, ihre schlechte Prognose und vor allem durch ihre klinischen und pathologisch-anatomischen Besonderheiten auszeichneten. Wir führen zur Erläuterung dieser Krankheitsbilder zunächst 6 derartige Fälle aus der letzten Zeit an, deren Krankheitsgeschichten wir auszugsweise wiedergeben:

Fall 1. Hans-Jakob St., $1^1/_2$ Jahre alt. Seit einem Tag weinerlich, seit 5 Stunden schnell zunehmende Erschwerung der Atmung.

Befund: 37,4°. Pastöses Kind mit gedunsenem Gesicht, blasse Haut- und Gesichtsfarbe, um Mund und Nase bläulich. Stimme heiser, fast tonlos. Bellender Husten. Starker inspiratorischer, leichter exspiratorischer Stridor mit starken Einziehungen der Flanken, des Jugulums und der Supraclaviculargruben. Rachen gerötet, Tonsillen etwas geschwollen, keine Beläge. Angulardrüsen nicht vergrößert. Über beiden Lungen stridoröses Atemgeräusch mit vereinzelten mittelblasigen, feuchten R.-G. Tachykardie.

Diagnose: Vermutlich Grippecroup.

Therapie: 4000 A.E. Diphtherieserum. $^1/_2$ Tablette Noktal, später noch Luminal i. m., Adrenalin-Dampfspray. Danach Freiluftbehandlung. Cardiaca.

Verlauf: Unter Freiluft zunächst Beruhigung und Besserung des Stridors. 4 Stunden später binnen weniger Minuten akute Verschlimmerung bis zum völligen Atemstillstand. Deshalb sofortige *Tracheotomia inf.*, die schnell und glatt gelingt. Durch künstliche Atmung und Sauerstoff wird es möglich, das schon bewußtlose, erstickte Kind wiederzubeleben. Danach 45 Min. lang *Cheyne-Stokes*sche Atmung, dann freie normale Atmung und Schlaf. 6 Stunden nach der Operation sieht das Kind rosig aus, schluckt gut. Nach 11 Stunden setzt bisweilen ganz plötzlich Atemnot bei frei durchgängiger Kanüle ein. Bei künstlichem Verschluß der Fensterkanüle schreit das Kind mit kaum noch heiserer, lauter Stimme. Nach 14 Stunden Temperaturanstieg, pneumonischer Befund und *zunehmender Stridor bei freier Kanüle.* Schließlich Hyperpyrexie und Krämpfe. Exitus letalis 18 Stunden nach der Operation. Diphtherieabstriche aus Rachen und Nase negativ.

Obduktionsdiagnose:* Atelectasis et bronchopneumonia loborum inferium et lobi medii dextri. Laryngitis, tracheitis, bronchitis. Oedema grave epiglottidis et plicarum aryepiglotticarum. — Status recens post tracheotomiam infrathyreoideam. Dilatatio ventriculi et atrii dextri cordis. Cyanosis hepatis. Status thymolymphaticus.

Fall 2. Katharina Sch., $2^1/_2$ Jahre alt. Vor $^1/_2$ Jahr Keuchhusten. Vor 7 Tagen Angina. Nach anfänglicher Besserung vor 2 Tagen erstmalig Atemnot mit hörbarem Ziehen, wechselnd besser und schlechter. Am Nachmittag des Aufnahmetages rapide Verschlechterung, Kind soll bisweilen blau geworden sein. Deshalb Überweisen in die Klinik.

Befund: 36,6°. Pastöses Kind mit rosiger Gesichtsfarbe, nur um Lippen und Nase etwas bläulichblaß. Bellender Husten, Stimme heiser, jedoch nicht aphonisch. Weithin hörbarer inspiratorischer, mäßig starker exspiratorischer Stridor. Mäßig

* Die Obduktionsdiagnosen rühren vom Pathologischen Institut der Universität Marburg her (Direktor Prof. *Versé*).

starke Einziehungen des Epigastriums und Jugulums. Vorwölbung des Bauches bei der Exspiration. Rachenhinterwand granuliert, hypertrophische und gerötete Tonsillen, keine Beläge. Bohnengroße Angulardrüsen. Über beiden Lungen hypersonorer Klopfschall und einzelne grobblasige R.-G. (Emphysem). Hochgradige Tachykardie.

Diagnose: Vermutlich Grippecroup.

Therapie: 6000 A.E. Diphtherieserum. Feuchter Spray mit Adrenalin. Luminal per os.

Verlauf: Anfangs geringe Besserung. Nach 3 Stunden unter keuchhustenartigen Anfällen Zustände extremer Atemnot mit hochgradigem in- und exspiratorischem Stridor. Hochgradige Unruhe. Der zunehmende Lufthunger läßt das völlig erschöpfte und müde Kind nicht einschlafen. Da nach einer weiteren Stunde keine Besserung eintritt, wird die *Tracheotomia inf.* in Lokalanästhesie ausgeführt. Durch dickes Fettpolster und starke capilläre Blutung erschwerte Operation. Dauer 13 Min. Kanüle 3 läßt sich leicht einführen, jedoch wird die Atmung dadurch in keiner Weise freier; der exspiratorische Stridor nimmt sogar noch zu, obwohl die Kanüle glatt durchgängig ist. 15 Min. nach der Operation geringes Hautemphysem am Hals. Nach 4 Stunden Tod an Erstickung bei freier Kanüle.

Obduktionsdiagnose: Laryngitis, tracheitis, bronchitis acuta catarrhalis. Emphysema subcutaneum regionis colli et pectoris. Emphysema mediastini et pneumothorax spontaneus dexter. Bronchopneumonia dextra. Dilatatio cordis, praecipue ventriculi dextri. Status lymphaticus. Intumescentia cyanotica lienis. Foramen ovale apertum.

Bakteriologisch: Di-Abstrich aus Trachea und Bronchien positiv! (Anatomisch fand sich aber keine Membranbildung, sondern nur eine hochgradige Schwellung der Schleimhaut von Trachea und Bronchien I.—III. Ordnung.

Fall 3. Erika J., $1^1/_2$ Jahre alt. Mutter des Kindes erkrankte vor 3 Tagen mit Grippe, Heiserkeit und vorübergehender Atemnot. $2^1/_2$ Tage später erkrankte das Kind mit Fieber und Husten bei relativ gutem Allgemeinbefinden. Über Nacht mehrfach leichte Atemnot. Am Morgen des 2. Krankheitstages wegen akut einsetzender, hochgradiger Atemnot eingeliefert.

Befund: 38°. Etwas schwächliches Kind mit rosiger Gesichtsfarbe, die in auffallendem Kontrast zu der hochgradigen Dyspnoe steht. Geringe Cyanose der Lippen. Stimme heiser, aber nicht aphonisch. Husten angestrengt, bellend. Hochgradiger inspiratorischer, geringerer, aber sehr deutlicher exspiratorischer Stridor. Enorme inspiratorische Einziehungen des Sternums und der seitlichen Thoraxteile. Rachen gerötet, granuliert, Tonsillen etwas geschwollen, keine Beläge. Angulardrüsen nicht vergrößert. Über beiden Lungen hypersonorer Klopfschall und Stenose-Atemgeräusch. Tachykardie bei gut gefülltem Puls.

Diagnose: Grippecroup.

Therapie: 4000 A.E. Di-Serum. 0,1 Luminal per os. Adrenalin-Dampfspray. Zwischendurch Freiluft.

Verlauf: Wegen der zunehmenden exspiratorischen Beteiligung des Dyspnoe wird von einer Operation abgesehen, obwohl das Kind zeitweise unter extremer Atemnot leidet. Nach 6 Stunden überwiegt der exspiratorische über den inspiratorischen Stridor. Danach zunehmende allgemeine Cyanose und Blässe. Verfall. Hochgradiges Lungenemphysem. Nach weiteren 10 Stunden Tod an Erstickung.

Obduktionsdiagnose: Tracheitis, bronchitis, bronchiolitis mucopurulenta. Oedema plicarum aryepiglotticarum. Bronchopneumonia loborum inferiorum. Intumescentia renum.

Bakteriologisch: Di-Abstrich aus der Trachea positiv! Aber klinisch und pathologisch-anatomisch keinerlei Anhaltspunkt für Diphtherie.

Fall 4. Rita N., $1^1/_2$ Jahre alt. 3 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik mit grippalen Erscheinungen, Fieber und Appetitlosigkeit erkrankt. Bei der Aufnahme in die Klinik Bronchopneumonie im rechten Oberlappen, die unter klinischer Behandlung schnell abklingt, dennoch erholt sich das Kind nie recht, entfiebert nie ganz und hat bisweilen neue bronchopneumonische Herde. Kind ist Diphtheriebazillenträger in Nase und Rachen! Nach 3 Wochen vormittags plötzlich einsetzender und schnell zunehmender, vorwiegend exspiratorischer Stridor. Starke Rachenrötung, keine Beläge. Temperaturanstieg auf 38,6°.

Diagnose: Nichtdiphtherische Tracheobronchitis mit tiefsitzender Stenose.

Therapie: Da als Di-Bacillenträger bekannt, erhält das Kind sicherheitshalber 6000 A.E. Di-Serum.

Verlauf: Unter Narkotica und Adrenalin-Dampfspray in den folgenden 24 Stunden wechselnde Besserung und Verschlechterung. Nach 36 Stunden ist der Stridor im Anschluß an einen Senfölbrustwickel fast ganz verschwunden. Kind sieht etwas frischer aus. Gegen Abend des 2. Tages ganz plötzlich wieder erhebliche Verschlechterung mit zunehmendem Stridor, in- und exspiratorisch. Schließlich wegen bedrohlicher Dyspnoe in Lokalanästhesie *Tracheotomia inf.* Durch hochgradig gestaute Venen und vergrößerte Schilddrüse etwas erschwerte Operation, Dauer 12 Min. Nach Eröffnung der Trachea dringt eitriger Schleim hervor, nur schwacher Husten und ziemlich geringe Luftpassage durch die Kanüle. Trachealschleimhaut hochgradig gerötet und geschwollen. Keine Pseudomembranen. Stridor bleibt bei frei durchgängiger Kanüle bestehen, inspiratorisch = exspiratorisch. Zunehmende Erschwerung der Atmung. Allmählich stärker werdendes Hautemphysem an Hals und Brust, offenbar auch mediastinales Emphysem. $2^1/_2$ Stunden nach der Operation Tod an Erstickung. Obduktion verweigert.

Fall 5. Karl J., 10 Monate alt. Vor 8 Tagen mit Masernprodromen erkrankt. Mit abklingendem Masernexanthem eingeliefert, da seit 5 Tagen ein Pseudocroup besteht, der sich am Aufnahmetage verschlimmerte und zeitweise bedrohliche Atemnot verursachte.

Befund: Temperatur 37,2°. 9600 g schwerer, etwas schwächlicher Säugling. Rosige Gesichtsfarbe, blasse Hautfarbe am Körper. Keine Cyanose. Bellender Husten. Klangvolle Stimme bei erheblichem inspiratorischem und leichtem exspiratorischem Stridor. Leichte Einziehungen des Sternums bei der Inspiration, stärkere des Jugulums. Rachen stark gerötet, aber ebenso wie die Nase frei von Belägen. Lungen frei. Di-Abstrich aus der Nase positiv, aus dem Rachen negativ (Bacillenträger).

Diagnose: Maserncroup.

Therapie: 4000 A.E. Di-Serum sicherheitshalber. Adrenalin-Dampfspray. Noktal-Tabletten nach Bedarf. Freiluft.

Verlauf: Nach dem Spray jedesmal kurz dauernde Besserung des Stridors, aber nie ganz freie Atmung. Kind ist und bleibt in den folgenden 11 Tagen vergnügt und munter, nimmt die Nahrung gut zu sich. In den ersten 4 Tagen noch subfebrile Temperaturen, dann fieberfrei. Hautfarbe immer rosig. Stridor bleibt aber, allerdings mit stark wechselnder Intensität, immer bestehen, ist sogar zeitweise ohne erkennbare äußere Einflüsse sehr stark. Dann auch erhebliche exspiratorische Beteiligung. Stimme während der ganzen Zeit etwas heiser, nie aphonisch. In der Nacht vom 11. zum 12. Tag des Klinikaufenthaltes erhebliche Verschlimmerung des Krankheitsbildes. Morgends ist das Kind cyanotisch, liegt erschöpft im Bett. Puls ist schlechter geworden. Es besteht ein leichtes Lungenemphysem. Zur Sicherstellung der Diagnose deshalb im Chloroformrausch *direkte Laryngo-Tracheoskopie* (durch Prof. *Uffenorde*-Marburg): Sie ergibt eine hochgradige subglottische Schleimhautschwellung und -rötung. Larynx selbst fast frei. 6 Stunden danach wegen fortschreitender Verschlechterung der Stenose und beginnenden

Kräfteverfalles *Tracheotomia inf.* in Lokalanästhesie. Operation gelingt glatt. Dauer 3 Min. bis zur Einführung der Kanüle 2. Bei Eröffnung der Trachea quillt polsterartig die enorm geschwollene und gerötete Trachealschleimhaut hervor. Kein Aushusten, keinerlei Besserung der stridorösen Atmung trotz frei durchgängiger Kanüle. Sondierung der Trachea und Stammbronchien mittels Gummikatheters, sowie Einleiten von Sauerstoff ebenfalls ohne Einfluß auf die Atmung. Kurze Zeit nach der Operation tritt der Tod infolge Erstickung ein. Bei künstlicher Atmung keine Luftpassage durch die Kanüle. Die Stenose ist offenbar komplett geworden. Kompression des Thorax bewirkt nur eine Vorwölbung des Bauches.

Obduktionsdiagnose: Tracheitis, bronchitis catarrhalis acuta cum occlusione fere totali bronchi dextri et sinistri. Status post tracheotomiam inferiorem. Emphysema interstitiale telae fibrosae paratrachealis et mediastinalis anterioris. Pneumothorax bilateralis.

Fall 6. Margarete M., 9 Monate alt. Bisher gut gediehen, nie krank gewesen. Am 16. 5. 37 etwas heiser gewesen, wurde trotzdem geimpft (Pocken-Schutzimpfung). Am 23. 5. setzte nachts plötzlich angestrengte und ziehende Atmung ein, am 24. 5. deshalb in ein Krankenhaus gebracht. Dort nach Angabe des Arztes zunächst kein Fieber, aber starker in- und exspiratorischer Stridor ohne wesentliche Intensitätsschwankungen, bellender Husten, heisere, aber nicht aphonische Stimme. Nach 8tägiger Behandlung mit Calciuminjektionen, Kalkwasserinhalationen, Ephetoninhustensaft, Senfbrustwickeln keine Besserung. Seit 1. 6. sogar täglich Fieber bis 38°, anfallsweise Verstärkung der Atemnot mit außerordentlich starkem Stridor und hochgradigen Einziehungen. Zeitweise fast apnoisch. Deswegen mehrfach Tracheotomie erwogen. Am 6. 6. war die Stimme einige Zeit aphonisch und der Husten verändert. Wegen zunehmender Verschlechterung auf Wunsch der Eltern in die Marburger Kinderklinik verlegt (8. 6.).

Befund: 37,4°. 8800 g Körpergewicht. Gut entwickeltes Fettpolster. Hautfarbe rosig, nur leichte Cyanose der Lippen und Wangen trotz sehr starker Dyspnoe. Ängstlicher Gesichtsausdruck. Kind will sich immer wieder aufsetzen, es atmet außerordentlich angestrengt mit weithin hörbarem in- und exspiratorischem Stridor. Starke inspiratorische Einziehungen des Jugulums, der Claviculargruben und des Sternums. Exspiratorische Preßatmung. Stimme heiser, nicht aphonisch. Strabismus convergens alternans. Rachenhinterwand granuliert, Tonsillen hypertrophisch, gerötet, frei von Belägen. Schleimstraße an der Rachenhinterwand. Halslymphdrüsen nicht vergrößert. Hochgradiger Tiefstand der Lungengrenzen und hypersonorer Klopfschall. Stridoröses Atemgeräusch mit Giemen und Brummen. Herzdämpfung von Lungenschall überlagert.

Röntgenaufnahme der Lunge: hochgradiges Emphysem. *Röntgenaufnahme der Hand:* heilende Rachitis. *Rachenabstrich auf Diphtheriebacillen:* positiv.

Diagnose: Tiefsitzender Grippecroup. Diphtheriebacillenträger.

Therapie: 0,05 Luminal intramusculär. Adrenalin-Dampfspray, später Freiluft.

Verlauf: 8. 6. Nach Luminal tiefer Schlaf. Dabei wird die Atmung etwas freier. In der folgenden Nacht noch ein leichter Anfall von Dyspnoe.

Am 9. 6. schläft das Kind noch ununterbrochen. Stridor noch ziemlich stark, aber schon wesentlich gebessert. Wird zur Nahrungsaufnahme geweckt und nimmt alles gut zu sich. Fieberfrei. Im Blutbild 5200 Leukocyten mit 4% Eosinophilen. 11. 6. Stridor völlig verschwunden. Husten noch angedeutet croupös. Kind ist munter. Über beiden Lungen spärlich giemende und brummende Geräusche.

15. 6. Kein Husten mehr. Lungen o. B. Seit 9. 6. gleichmäßig ansteigende Gewichtskurve. Heitere Stimmung. 26. 6. Geheilt nach Haus entlassen.

Die Erkrankung erstreckte sich also über einen Zeitraum von 16 Tagen und verlief unter anhaltendem Stridor mit zeitweise so bedrohlicher Atemnot, daß mehrfach die Tracheotomie erwogen werden mußte. Die auswärts 14 Tage lang

durchgeführte Behandlung mit Kalkinjektionen und -inhalationen, Senfbrustwickeln und Hustensäften war erfolglos, während eine kräftige Dosis Luminal, Freiluft und Adrenalin-Dampfspray die auch hier noch schweren Krankheitserscheinungen in 2 Tagen zum Verschwinden brachten.

Es handelte sich also bei den Fällen 1—4 und 6 um Grippecroup, im Fall 5 um einen Masercroup mit tiefsitzender Stenose. In keinem Falle lagen Anhaltspunkte für diphtherischen Croup vor. Bis auf den Fall 4, der nicht obduziert werden konnte, fanden sich auch pathologisch-anatomisch keine Zeichen einer Diphtherie. In allen Fällen fehlte eine Membran- oder Pseudomembranbildung. Die Tatsache, daß bei 5 von diesen 6 Fällen bakteriologisch Diphtheriebacillen im Respirationstractus nachgewiesen werden konnten, ist keinesfalls für die Annahme einer diphtherischen Crouperkrankung zu verwerten, findet sich doch ein sehr hoher Prozentsatz von Diphtheriebacillenträgern seit mehr als einem Jahre auch unter den anderen Zugängen unserer Klinik. Wir müssen es auch ablehnen, diese Fälle etwa als seltene Formen von hochtoxischer, deszendierender Larynxdiphtherie anzusehen, bei denen es nicht zur Membranbildung, sondern nur zu einer diffusen phlegmonösen Entzündung der Mucosa und Submucosa kommt. Dafür hatten diese Kinder, ganz abgesehen von den Besonderheiten der Vorgeschichte, des Befundes und Verlaufes, *nicht* die der malignen, toxischen Diphtherie eigentümliche graue Hautfarbe, sondern sie sahen anfangs immer noch rosig aus. Es fehlten auch die hämorrhagische Diathese der malignen Diphtherie, die glandulären und periglandulären Ödeme der Halslymphdrüsen und der primäre Herzkreislaufschaden. Die Herzkraft dieser Kinder ließ erst im Stadium extremster Dyspnoe nach. Auch histologisch konnten an Herzmuskel und Gefäßen nicht die typischen Diphtherieschäden nachgewiesen werden.

Es bestand vielmehr in diesen Fällen ein Krankheitsbild, das mit grippalen Erscheinungen beginnt und in einer schweren, diffusen Tracheobronchitis mit hochgradiger Schleimhautschwellung gipfelt. Im einzelnen ist über dieses *Krankheitsbild der tiefsitzenden, entzündlichen, nichtdiphtherischen Stenose* folgendes zu sagen:

Klinisch findet man nach einem relativ kurzen, meist uncharakteristischen, grippalen Vorstadium eine rasch sich entwickelnde, oft überraschend einsetzende Dyspnoe infolge Stenosierung der *tieferen* Luftwege durch die entzündliche Schwellung der Tracheal- und Bronchialschleimhaut. Die Temperaturen sind gewöhnlich subfebril, überschreiten anfangs selten 38°, wenn nicht gleichzeitig Pneumonien oder andere Komplikationen bestehen. Die Stimme ist belegt oder heiser, bleibt aber in der Regel noch klangvoll. Wie bei jedem anderen Croup vermeiden die Kinder das Sprechen und Schreien. Rachen und Tonsillen sind geschwollen und gerötet, bisweilen glasig glänzend. Beläge finden sich nicht. Der Geruch der Atemluft ist uncharakteristisch. Der Stridor ist

zunächst vorwiegend inspiratorisch, immer aber auch im Anfang schon mit exspiratorischer Beteiligung. Im weiteren Verlauf kann die exspiratorische Komponente die inspiratorische an Intensität erreichen oder sogar übertreffen. Solange mit der Kraft der Hilfsmuskeln die Stenose überwunden werden kann, ist die Hautfarbe der Kinder trotz stärkster Dyspnoe auffallend rosig und frisch. Sie bleibt ebenso wie der Allgemeinzustand oft bis in das Stadium extremer Atemnot hinein noch einige Zeit unbeeinflußt. Die Nahrungsaufnahme ist ungestört, sofern Appetit besteht. Gierig werden kalte Fruchtsäfte getrunken. Die Kinder sind bei weitem nicht so unruhig, wie bei selbst geringeren Graden diphtherischer Stenosen. Sie werden es erst, wenn ihre Kräfte schließlich erschöpft sind. Dann allerdings verfallen sie schnell. Auch ohne besondere Behandlung sind wechselnde Besserungen und Verschlechterungen die Regel, sie sind aber im Gegensatz zum gewöhnlichen Pseudocroup nicht so sehr an bestimmte Tageszeiten gebunden und ohne erkennbaren Zusammenhang mit äußeren Einwirkungen. Der Verlauf kann sich über Tage, ja über mehr als eine Woche hinziehen. Es fehlt das Überwiegen des neurotischen Konstitutionselements des Pseudocroups im engeren Wortsinn.

Das Auftreten dieses Krankheitsbildes ist eng an Zeiten gehäufter grippaler Infekte gebunden. 3 von unseren 6 Fällen fallen in die Zeit der von November 1936 bis Anfang Januar 1937 hier herrschenden Grippeepidemie. Ihr Zusammenhang mit atmosphärischen Vorgängen war unverkennbar.

Disponiert sind offenbar pastöse oder schwächliche Kinder mit lymphatischer Konstitution. Bevorzugt scheint das Alter um das zweite Lebensjahr herum zu sein.

Laryngoskopisch fand sich in einem von otologisch-laryngologischer Seite (Prof. *Uffenorde*, Marburg) so untersuchten Falle eine hochgradige subglottische Schleimhautschwellung. Ob man die direkte Laryngotracheoskopie zur Diagnostik heranziehen soll, wird von Fall zu Fall entschieden werden müssen. Zu fürchten ist die reaktive Schleimhautschwellung, die der Eingriff bewirken kann. Sie würde in Fällen nichtdiphtherischer, tiefsitzender Stenosen von der Art unserer Fälle unter Umständen geeignet sein, die Stenose komplett zu machen. Die gleichen Gesichtspunkte gelten für die in Amerika viel geübte Absaugungsmethode (*Gover* und *Hardman*[4], *Baum*[5], *Tolle*[6], *Lemariey* und *Hamon*[7], *Silverman*[8], *Platou* und *Hilleboe*[9] u. a.).

Pathologisch-anatomisch steht im Vordergrund ein entzündliches Ödem der Mucosa und Submucosa von Trachea und Bronchien, oft bis hinab in die kleinsten Äste reichend. Die Scheimhaut des Larynx ist zwar auch immer mitbetroffen, jedoch ist ihre Schwellung nie so stark, daß es zu einer ausgesprochenen Larynxstenose kommt. Pseudomembranbildung wurde in keinem unserer Fälle beobachtet.

Trachea und Bronchien sind gewöhnlich erfüllt mit einem wenig eitrigen, zähen Sekret in reichlicher Menge. Vorwiegend eitrig wird es offenbar erst, wenn sich die Erkrankung über einen längeren Zeitraum erstreckt. Bronchopneumonische Herde und Emphysem der Lungen werden meist beobachtet, interstitielles Emphysem, Mediastinalemphysem und Spontanpneumothorax erklären sich unschwer aus der Art der Stenose, im besonderen aus der Erschwerung bis zur fast völligen Aufhebung der Exspiration.

Das Zustandekommen dieser Exspirationserschwerung ist daraus zu erklären, daß die innerhalb des Thorax gelegenen kleinen und kleinsten Bronchialäste, deren Lumen durch die hochgradige Schleimhautschwellung an sich schon stark verengt ist, durch die intrathorakale Druckerhöhung bei der Exspiration komprimiert und dadurch noch mehr verengert oder sogar völlig verschlossen werden. Bei der Inspiration dagegen werden die Bronchialäste durch die Drucksenkung innerhalb des Thorax passiv erweitert oder wenigstens nicht komprimiert, so daß die Luftpassage in dieser Richtung freier ist. So kommt ein Ventilmechanismus zustande, der schnell zum Emphysem und zu den weiteren Folgen führt. So ist es auch zu erklären, daß diese auffallend starke exspiratorische Erschwerung der Atmung schon längst vor dem Auftreten von Emphysem und Pneumothorax beobachtet wird und daß sie auch ohne Tracheotomie zustande kommt. Durch diesen Eingriff wird allerdings, wie unten noch ausgeführt wird, ihr Zustandekommen verstärkt und beschleunigt.

Die *Differentialdiagnose* hat vor allem den echten diphtherischen Croup und den banalen Pseudocroup, vielleicht auch einmal die seltenere Larynxphlegmone zu berücksichtigen. Sie ergibt sich im wesentlichen aus den oben besprochenen Besonderheiten der nichtdiphtherischen Stenose. Hervorheben möchten wir als wichtigste Zeichen das frühzeitige Auftreten eines exspiratorischen Stridors, der in fortgeschrittenen Fällen den inspiratorischen sogar übertreffen kann, und die relativ frische, rosige Hautfarbe.

Bei einem Diphtheriecroup folgt das Auftreten eines exspiratorischen Stridors gewöhnlich erst lange Zeit nach Beginn des inspiratorischen Stridors; er ist dann fast immer vergesellschaftet mit hochgradiger Blässe und Kreislaufschädigung. Die mit Pseudomembranen einhergehende, durch Streptokokken verursachte Larynxphlegmone verläuft wohl meist unter von vornherein schwereren allgemeinen Krankheitserscheinungen und in der Regel sehr viel stürmischer; sie ist immer von Aphonie begleitet, die hier nicht besteht. Die Capillärbronchitis hat rein exspiratorische Dyspnoe, zeigt frühzeitiger bedrohliche Kreislaufschwäche und bietet den bekannten physikalischen Lungenbefund.

Also wird ein Kind mit in- *und* exspiratorischer Dyspnoe, fehlender Aphonie, mit relativ frischer Hautfarbe und anfangs guten Kreislauf-

verhältnissen mit höchster Wahrscheinlichkeit an einem nichtdiphtherischen, tiefsitzenden Croup leiden. Gegenüber dem grippalen Croup des *Larynx* ist ebenfalls das Symptom des frühzeitig auftretenden exspiratorischen Stridors für die nichtdiphtherische, tiefe Stenose entscheidend. Schließlich ist beim gewöhnlichen neurotischen Pseudocroup das stürmische Einsetzen zur Nachtzeit, der flüchtige Charakter der Symptome und die neurotische Komponente charakteristisch.

Therapie. Im Zweifelsfalle immer Diphtherieserum! Sedativa und Narkotica wie Noktal, Luminal und vor allem auch Narcophin sind unbedingt erforderlich. Adrenalin- und Dampfspray (Kaltwasservernebelung) leisten entschieden Gutes. In der Zwischenzeit kann Freiluftbehandlung durchgeführt werden, deren beruhigende Wirkung oft ausgezeichnet ist. Bei starker Hautblässe und bei Bedrängung des Kindes können Senfölbrustwickel mit nachfolgendem Abgußbad angewendet werden. Soweit unsere Behandlung.

Lokale Maßnahmen, wie Eiskrawatte oder warme Halswickel usw. beunruhigen nur das ohnehin schwer bedrängte Kind und nützen unseres Erachtens nichts. Von Calciuminjektionen, die wir in 2 Fällen anwendeten und die auch im Fall 6 von anderer Seite 14 Tage lang fortgesetzt wurden, haben wir keine Beeinflussung des Krankheitsbildes gesehen. Für die Behandlung des gewöhnlichen Pseudocroups werden gelegentlich Schwitzpackungen empfohlen.

Bei Fortschreiten des Krankheitsbildes und nachlassenden Kräften des Kindes wird der Arzt schließlich vor der schweren Frage stehen, ob er versuchen soll, durch einen operativen Eingriff Hilfe zu bringen. In Frage kommt, wenn alle Zeichen einer tiefen Stenose vorhanden sind, ja nur die Tracheotomia inferior. Nach unseren Erfahrungen wird auch dieser Eingriff keine Erleichterung der Atmung bringen, da die Stenose eben noch tiefer reicht; wir lehnen sie daher jetzt für diese Fälle vollkommen ab.

Entschließt man sich dennoch dazu, so wird man immer wieder folgende charakteristische Beobachtungen machen können: Während beim Diphtheriecroup der Eröffnung der Trachea gewöhnlich ein tiefer Atemzug, ein heftiges Fauchen durch den Trachealschlitz und explosive Hustenstöße mit Ausschleudern von Membranen und eitrigem Schleim folgen, tritt hier nur ein leises Zischen auf, vielleicht sprudeln sogar nur einige Bläschen hervor, die hochgradig geschwollene Trachealschleimhaut wölbt sich vor, der Stridor läßt kaum nach und wird exspiratorisch sogar noch stärker. Die gewaltsamen Exspirationen haben gewöhnlich schon längst vor der Operation zu einem hochgradigen Lungenemphysem geführt, dem auch ohne Operation ein mediastinales Emphysem folgen kann. Ein Spontanpneumothorax führt schließlich zur Erstickung. Die Tracheotomie beschleunigt selbst unter geübten Händen nur den Eintritt dieser Ereignisse. Mit den krampfhaften, durch die Einführung der

Kanüle nicht erleichterten Inspirationen saugt sich das lockere Bindegewebe im Mediastinum durch die Operationswunde entlang der Trachea voll Luft, die gewaltsamen und doch infolge der totalen Verlegung der tiefen Luftwege ergebnislosen Exspirationen sorgen für das interstitielle und Lungenemphysem. Auch hier ist meist der Spontanpneumothorax das traurige Ende. Unmittelbar tödlich kann aus den gleichen Gründen jeder Versuch wirken, durch künstliche Atmung das Kind zu unterstützen.

Die *Ätiologie* dieser nichtdiphtherischen, tiefen Stenosen ist noch ungeklärt. Von amerikanischen Autoren, die ähnliche Krankheitsbilder unter verschiedenen Namen beschrieben, wurden bakteriologisch gewöhnlich Streptokokken oder eine Mischflora mit Streptokokken gefunden. Ob Diphtheriebacillenträger, wie in unseren Fällen, besonders disponiert zu dieser Erkrankung sind, läßt sich wohl nur an größerem Material entscheiden. Literaturangaben fehlen darüber naturgemäß, da bisher der bakteriologische Nachweis von Diphtheriebacillen wohl immer für die Annahme eines diphtherischen Croup verwertet wurde.

Die *Mortalität* der Erkrankung ist hoch, offenbar auch bei rein konservativer Behandlung.

Ähnliche Krankheitsbilder sind bisher nur in der außerdeutschen, vorwiegend der amerikanischen Literatur beschrieben worden:

Gittins[10] berichtete schon 1932 über 24 Fälle von „Laryngitis und Tracheobronchitis der Kinder auf Grund nichtdiphtherischer Infektionen" und beschreibt sie als ein durch schwerste Dyspnoe gekennzeichnetes und mit hoher Mortalität einhergehendes Krankheitsbild mit hochgradiger Schwellung der Larynx- und Trachealschleimhaut. Er empfiehlt frühzeitige Tracheotomie, die er unter seinen 24 Fällen 15mal ausführte. Davon starben 8 Kinder!

Die mit gutem Erfolg intubierten 23 Fälle von nichtdiphtherischen Stenosen, die *Hohlfeld*[11] 1933 veröffentlicht, scheinen mehr in die Reihe der banalen grippalen Laryngitiden gehört zu haben. Er bezeichnet sie auch als „infektiöse Katarrhe der *oberen* Luftwege".

1934 berichten *Neffson* und *Wishik*[12] über 400 Fälle von „akutem, nichtspezifischem, infektiösem Croup", von denen 21 intubiert (dabei 7 Todesfälle) und 18 tracheotomiert werden mußten (10 Todesfälle).

Die gleichen Autoren (13) beschrieben außerdem 64 nichtdiphtherische „Croupfälle in Verbindung mit spezifischen Infektionskrankheiten" des Kindesalters. An erster Stelle steht in dieser Gruppe der Masercroup, der bei teils konservativer, teils operativer Behandlung eine Mortalität von 29% hatte.

Platou und *Hilleboe*[9] haben 1934 352 Croupfälle zusammengestellt, von denen 255 diphtherische eine Mortalität von 17% hatten, während 97 nichtdiphtherische eine Mortalität von 40% zeigten. Sie stellen eine

ganz besonders ernste Prognose für die Fälle „nichtdiptherischer exsudativer Laryngotracheitis" — gleichgültig, welche Therapie eingeschlagen wird.

1936 begegnen wir einer Arbeit von *W. Jewell Smith*[14] aus der Kinderklinik von Los Angeles, in der über ein epidemisch gehäuftes Auftreten von nichtdiphtherischer „akuter Laryngotracheitis" im Herbst und Winter 1933/34 berichtet wird. Von 43 Fällen wurden 12 tracheotomiert (4 Todesfälle), die übrigen wurden konservativ behandelt und geheilt. Pathologisch-anatomisch fand sich ein ausgedehntes subglottisches Ödem der lockeren Gewebe, bakteriologisch wurden Streptokokken nachgewiesen. Über einen Zusammenhang mit Grippe wird nichts gesagt.

In einem Referat über die „laryngealen und pulmonalen Komplikationen bei Grippe" betonen *Lesné, Launay* und *Waitz*[3] 1929 das Vorkommen von Kehlkopfödemen und Larynxstenosen, die unter jeglicher Therapie rasch tödlich endigten.

Einzelfälle von „akuter ödematöser Laryngitis" und „tracheobronchialem Croup" wurden 1931 von *Hyde* und *Ruchman*[15] und 1932 von *Cayle, Buneau* und *Wilm*[16] veröffentlicht. In beiden Arbeiten wird die Intubation abgelehnt, die tiefe Tracheotomie befürwortet, unter der beide Fälle geheilt wurden.

Die hier erwähnten Literaturangaben sind sicher nur teilweise zu unseren Fällen in Beziehung zu setzen; schon die verschiedenen diagnostischen Bezeichnungen deuten darauf hin, daß die Larynxbeteiligung mehr als bei unseren Fällen im Vordergrund stand.

Zusammenfassung.

1. Die Bezeichung „Pseudocroup" sollte nur den neurotisch mitbedingten, als nächtlicher Anfall auftretenden, meist nur wenige Stunden dauernden Stenosen der Luftwege vorbehalten bleiben, während für die sonstigen nichtdiphtherischen, entzündlichen Stenosen des Larynx, der Trachea und der Bronchien die Bezeichung „*grippaler Croup*" geeigneter ist.

2. Die deszendierende Form des grippalen Croups stellt ein schweres, lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, über dessen Ernst die anfänglich fehlende Kreislaufstörung nicht täuschen darf. Der Beginn kann schleichend, der Verlauf wechselnd sein, bis das Krankheitsbild auf seiner vollen Höhe ist.

3. Typisch ist ein neben dem inspiratorischen bestehender exspiratorischer Stridor, die fehlende Aphonie, die Entwicklung eines Lungenemphysems. Es drohen interstitielles Emphysem, mediastinales Emphysem und Pneumothorax.

4. Die Tracheotomia inferior ist ohne Nutzen, sie schien in einigen Fällen — bei einwandfreier und rascher Ausführung von geübter Hand —

das Ende zu beschleunigen. Künstliche Atmung nach der Tracheotomie ist besonders zu widerraten. Geeignet sind Narkotica, Adrenalin-Spray und Freiluftbehandlung.

5. Dem Nachweis von Diphtheriebacillen in 5 von unseren 6 Fällen wird eine ätiologische Bedeutung nicht beigemessen. Bei den Obduktionen fehlte die Membranbildung völlig. Es kann sich auch nicht um eigenartig lokalisierte hypertoxische Diphtherien ohne Membranbildung gehandelt haben, denn der Verlauf und das klinische Bild entsprachen nicht im mindesten einer malignen Diphtherie.

Literaturverzeichnis.

[1] *Schick, B.:* Die Diphtherie in *Pfaundler* u. *Schloßmann,* Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 2, 4. Aufl. 1931. — [2] *Goßmann:* Respirationstraktus in *Pfaundler* u. *Schloßmann,* Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 9, 3. Aufl. 1930. — [3] *Lesné, Launay* et *Waitz:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **27**, 249 (1929). — [4] *Gover* and *Hardman:* Arch. of Pediatr. **40**, 3 (1923). — [5] *Baum, Harry L.:* Ann. of Otol. **36**, 2 (1927). — [6] *Tolle:* Amer. J. Dis. Childr. **39**, 954 (1930). — [7] *Lemariey* et *Hamon:* Ann. d'Otolaryng. **2**, 101 (1934). — [8] *Silverman:* Arch. of Pediatr. **51**, 257 (1934). — [9] *Platou* and *Hilleboe:* Amer. J. Dis. Childr. **47**, 970 (1934). — [10] *Gittins, T. R.:* Ann. of Otol. **41**, 422 (1932). — [11] *Hohlfeld, M.:* Jb. Kinderheilk. **141**, 42 (1933). — [12] *Neffson* and *Wishik:* J. of Pediatr. **5**, 433 (1934). — [13] *Neffson* and *Wishik:* J. of Pediatr. **5**, 776 (1934). — [14] *Smith, W. Jewell:* Arch. of Otol. **23**, 420 (1936). — [15] *Hyde* and *Ruchmann:* Arch. of Pediatr. **48**, 124 (1931). — [16] *Cayle, Buneau* et *Wilm:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **30**, 681 (1932).

Universitäts-Kinderklinik, Marburg (Lahn).

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka-Nippon.
Direktor: Prof. Dr. *Michio Kasahara.*)

Über den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Milch.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara, Minoru Tatsumi** und **Kichisaburo Konishi.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1937.)

Licht und Schall, beides Wellenbewegungen, befolgen scheinbar ganz verschiedene Ausbreitungsgesetze: das Licht pflanzt sich geradlinig fort, während der Schall sich allseitig ausbreitet. Nachdem *Langevin* den Weg zur Erzeugung intensiver Ultraschallwellen gewiesen hatte, hat es noch ungefähr 10 Jahre gedauert, bis man auf ihre eigenartigen kolloidchemischen, biologischen und mechanischen Wirkungen aufmerksam wurde.

Während die Beeinflussung des Ultraviolettlichts auf die Milch schon oft der Gegenstand der Untersuchung gewesen ist, wurde die Einwirkung der ultraakustischen Wellen noch nicht studiert, so daß bis jetzt, soweit unsere Kenntnisse der Literatur reichen, kaum etwas darüber bekannt sein sollte.

In der vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns mit der Beeinflussung der ultraakustischen Wellen auf die physikochemischen Eigenschaften der Milch. Über die zu diesem Zwecke benutzte ultraakustische Wellen erzeugende Vorrichtung ist bereits von *Harvey* ausführlich berichtet worden, weshalb hier eine nähere Beschreibung unterbleiben kann. Hierbei wurde die Stromspannung des Primärkreises im Ultraschallwellenapparat auf 2000 Volt, die Stromstärke der Sekundärkreise auf 0,2 Ampere, die Resonanzhäufigkeit auf 450 kh eingestellt. Die zu prüfende Milch (0,5—1 ccm) wurde in ein Reagensglas (Glasdicke 0,4—0,6 mm) gefüllt. Darauf ließen wir die Ultraschallwellen 30 Sek. bis 3 Min. lang auf die Milch einwirken.

1. Der Einfluß der Ultraschallwellen auf das Vitamin C in der Milch.

Die Menschenmilch (Colostral- und Dauermilch) und Kuhmilch (rohe und sterilisierte Milch) wurden vor und nach der Einwirkung der ultraakustischen Wellen auf ihren C-Gehalt durch Titration mit 2-6-Dichlorphenol-Indophenol bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen niedergelegt (Tabelle 1—4).

Die Resultate weisen darauf hin, daß das Vitamin C in den beiden Milcharten durch die Einwirkung der Ultraschallwellen leicht zerstört

Tabelle 1. Colostralmilch.

Nr. der Versuche	Milchmenge ccm	Vitamin-C-Gehalt in der Milch (vor Versuch) mg-%	Zeitdauer der Welleneinwirkung	Vitamin-C-Gehalt in der Milch (nach Versuch) mg-%
1	4	9,9	30 Sek.	8,2
2	4	10,3	30 „	9,1
3	2	14,3	30 „	10,4
4	6	14,3	30 „	10,4
5	2	9,5	30 „	8,3
6	4	9,5	30 „	8,3
7	2	8,8	30 „	6,2
8	8	8,8	30 „	6,2
9	2	14,7	1 Min.	12,9
10	4	14,7	1 „	14,3
11	8	14,7	1 „	14,7
12	3	12,6	1 „	10,3
13	2	7,8	3 „	5,9
14	4	7,8	3 „	5,6
15	8	7,8	3 „	5,6

Tabelle 2. Dauermilch.

Nr. der Versuche	Milchmenge ccm	Vitamin-C-Gehalt in der Milch (vor Versuch) mg-%	Zeitdauer der Welleneinwirkung	Vitamin-C-Gehalt in der Milch (nach Versuch) mg-%
1	2	4,1	30 Sek.	2,7
2	6	4,1	30 „	2,6
3	2	6,3	30 „	5,4
4	2	4,2	30 „	3,7
5	3	6,0	1 Min.	4,1
6	3	4,8	1 „	3,5
7	2	5,2	1 „	3,9
8	6	5,2	1 „	4,2
9	2	4,6	1 „	3,2
10	6	4,6	1 „	3,0
11	2	4,2	1 „	2,8
12	2	7,1	1 „	5,6
13	2	4,9	1 „	3,5
14	2	7,3	1 „	6,0
15	2	4,7	1 „	3,7
16	2	7,0	1 „	5,6
17	2	7,8	1 „	7,0
18	1,5	5,6	1 „	4,5
19	1,5	5,6	1 „	4,5
20	2	3,1	1 „	2,7

wird. In der Colostralmilch vermindert sich der C-Gehalt im Durchschnitt um 18%, in der Dauermilch um 23% und in roher und sterilisierter Kuhmilch ist das Vitamin C fast vollständig verschwunden. Die Verminderung des Vitamin-C-Gehaltes in der Milch beruht auf der Oxydation, die offenbar an das Auftreten sauerstoffhaltiger Gasbläschen im Ultraschallfeld gebunden ist.

Tabelle 3. Rohe Kuhmilch.

Nr. der Versuche	Milchmenge ccm	Vitamin C-Gehalt in der Milch (vor Versuch) mg-%	Zeitdauer der Welleneinwirkung	Vitamin C-Gehalt in der Milch (nach Versuch) mg-%
1	6	2,0	30 Sek.	0
2	6	1,8	30 „	0
3	4	2,2	30 „	0,9
4	4	2,4	30 „	0
5	4	2,1	30 „	0
6	4	1,8	30 „	0
7	4	1,1	1 Min.	0
8	4	0,8	1 „	0
9	6	2,0	1 „	0
10	6	2,0	3 „	0

Tabelle 4. Sterilisierte Milch.

Nr. der Versuche	Milchmenge ccm	Vitamin C-Gehalt in der Milch (vor Versuch) mg-%	Zeitdauer der Welleneinwirkung	Vitamin C-Gehalt in der Milch (nach Versuch) mg-%
1	2	1,1	30 Sek.	0,5
2	4	1,1	30 „	0,8
3	4	0,7	30 „	0
4	4	1,0	30 „	0
5	4	0,8	30 „	0

2. Der Einfluß der ultraakustischen Wellen auf die Milchkügelchen.

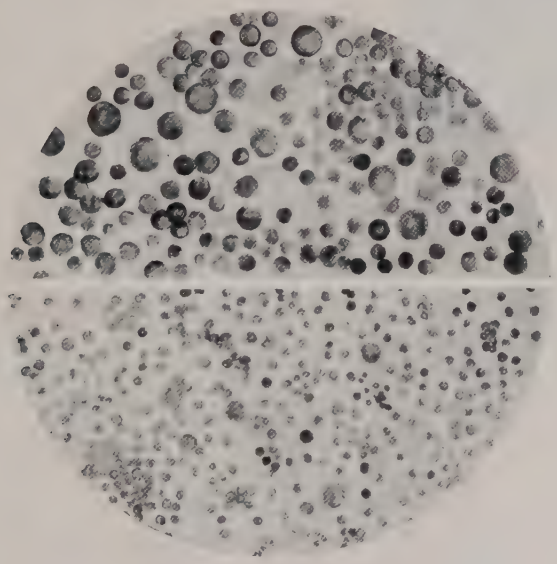
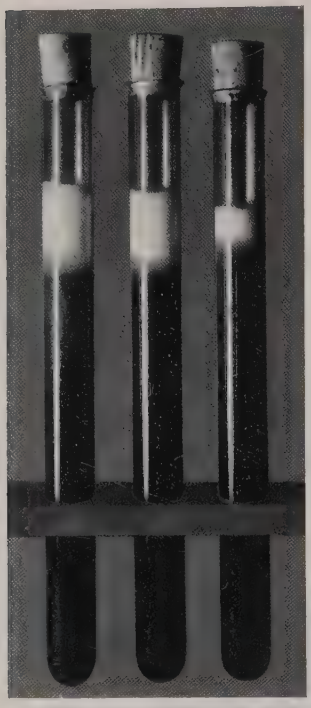


Abb. 1. Fettkügelchen vor und nach Versuch.

Die zu prüfende Milch (Frauen- und Kuhmilch) wurde in ein Reagensglas gefüllt. Darauf ließen wir die Ultraschallwellen 1, 2 und 3 Min.

lang auf die Milch einwirken und bestimmten die Zahl und Größe der Milchkügelchen vor und nach der Behandlung.

Die Fettkügelchen in der Milch wurden im allgemeinen nach der Einwirkung der Ultraschallwellen zahlreicher und kleiner (Abb. 1). Die mit 1% iger Nilblaulösung gefärbten Milchkügelchen zeigen keinen färberischen Unterschied zwischen behandelter und unbehandelter Milch. Die Homogenisierung der Fettkügelchen in der Milch beruht auf der intensiven mechanischen Wirkung der Ultraschallwellen.



A *B* *C*

Abb. 2. *A* Kontrollmilch. *B* Kontrollmilch (1 Min. lang auf 50° C erwärmt). *C* Rahmschicht nach Wellenapplikation.

3. Der Einfluß der Ultraschallwellen auf die Aufrahmung.

Die zur Untersuchung kommende Milch (5 ccm) im Reagensgläschen (Durchmesser 1 cm, Dicke 0,4 mm) wurde 1 Min. lang mit Ultraschallwellen behandelt. Die behandelte Milch und Kontrollmilch wurden dann 5 Min. lang im Wasserbad von 50° C erwärmt, darauf 1 Stunde lang im Wasserbad (12—15° C) abgekühlt und 2 Stunden lang in Zimmertemperatur stehengelassen. Die dabei entstandene Rahmschicht wurde gemessen. Als Prüfungsmilch verwendeten wir Kuhmilch (rohe Milch, pasteurisierte und sterilisierte sowie Trockenmilch) und Muttermilch (Colostralmilch und Dauermilch). Die Trockenmilch wurde mit Wasser 10fach verdünnt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle niedergelegt (Tabelle 5).

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bemerkt man in der Rahmschicht der Mutter- und sterilisierten Milch sowie Trockenmilch durch die Ultraschallwellenbestrahlung keine Veränderung, dagegen konstatiert man, daß die Rahmschicht der rohen Kuhmilch und pasteurisierten Milch durch die Bestrahlung vermindert wird (Abb. 2).

Zusammenfassung.

1. Durch die Einwirkung der Ultraschallwellen wurde das Vitamin C in der Milch zerstört.
2. Die Milch wird durch die Ultraschallwellen homogenisiert.
3. Die Ultraschallwellen verschmälern die Rahmschicht der Milch.

Tabelle 5.

Nr. der Versuche	Milcharten	Rahmschicht behandelter Milch mm	Kontroll-milch mm
1	rohe Milch	10	20
2	„ „	3	9
3	„ „	5	7
4	„ „	3	6
5	„ „	2	7
6	pasteurisierte Milch	3	5
7	„ „	3	4
8	sterilisierte Milch	2	2
9	„ „	2	2
10	Muttermilch	3	3
11	„	2	2
12	„	2	2
13	„	3	3
14	Colostralmilch	3	3
15	„	1	1
16	„	4	4
17	Trockenmilch	2	2
18	„	2	2

Literatur.

Harvey u. *Loomis:* J. gen. Physiol. **15**, 147 (1931).

Kaiserliche Universitäts-Kinderklinik, Osaka-Nippon.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
[Vorstand: Prof. *Rietschel.*])

Ein sporadischer Fall einer hochgradigen Anämie beim Neugeborenen nach vorausgehendem schweren Ikterus*.

Von
Dr. Karl Debler,
Assistent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 29. Juli 1937.)

Die als primär oder kongenital bezeichnete Anämie des Neugeborenen ist in der Literatur als eine seltene, meist gutartig verlaufende Erkrankung beschrieben, die in den ersten Lebenswochen in Erscheinung tritt und für die sich eine Ursache wie Lues, Malaria, Sepsis, Leukämie, Melaena usw. nicht nachweisen läßt. 1935 haben *K. H. Abbot* und *F. F. Abbot*[1] die bekannten Fälle der Weltliteratur zusammengestellt, insgesamt 40—50 an der Zahl. Auffallend ist, daß die meisten Beobachtungen aus Amerika stammen. *Stransky*[22] zählte 1931 5 deutsche Fälle, 10 amerikanische, 2 italienische und je 1 Fall in dem holländischen und schwedischen Schrifttum auf. Es gibt nun Erkrankungen an primärer Anämie, die zusammen mit einem schweren Ikterus oder als Folge eines Ikterus auftreten. Im einzelnen Fall ist es zweifellos schwer zu entscheiden, ob die Anämie oder die Gelbsucht bei dem Krankheitsbild am meisten hervortritt. Dabei ist stets zu berücksichtigen, daß sowohl die Anämie wie der Ikterus lediglich Krankheits*symptome* sind. Nachfolgend wird eine eigene Beobachtung einer sporadisch aufgetretenen hochgradigen Anämie des Neugeborenen nach schwerem Ikterus mitgeteilt. Von besonderem Interesse ist die Häufung allergischer Erkrankungen in der Familie mütterlicherseits.

Familienvorgeschichte. In der Familie sind weder Hydrops congenitus, noch Icterus gravis oder primäre Anämie des Neugeborenen vorgekommen. Der Vater ist gesund. Die Mutter, 29 Jahre, III. Para, leidet seit 1927 an sehr starkem

---

* Nachschrift: Vorliegende Arbeit war bereits in Druck gegeben, als die Monographie von *Lehndorff* über die Neugeborenenanämie erschien. (Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937).

Bei unserem Fall handelt es sich nach *Lehndorff* um eine postikterische Neugeborenen-Anämie. *Lehndorff* stimmt mit unserer Ansicht überein, daß diese Anämie sowohl zum Icterus gravis wie zu der sog. primären Anämie einzureihen wäre. Die von *Lehndorff* ausgesprochene Vermutung, die Neugeborenenanämie als eine Art von Schwangerschaftsreaktion oder als eine Manifestation der Allergie des Neugeborenen zu deuten, findet ihre Bestätigung in unserem Fall, da allergische Erkrankungen in der Familie mütterlicherseits gehäuft auftreten.

Heuschnupfen. Die Geschwister der Mutter leiden an verschiedenen allergischen Erkrankungen:

1. A. L., ♂, 32 Jahre. Seit früher Jugend chronische Conjunctivitis. Dessen Sohn Peter leidet seit dem 1. Lebensjahr an Asthma bronchiale.

2. L. L., ♀, 33 Jahre. Ebenfalls chronische Conjunctivitis seit frühauf. Kurzsichtig.

3. W. B., geb. L., ♀, 37 Jahre. Leidet an Heuschnupfen. Ekzem der Hand. Deren Tochter ist gesund.

4. Ein Geschwister ist mit 8 Tagen gestorben. Nach dem Sektionsbefund hat ein kongenitales Vitium vorgelegen.

Kinder aus der Ehe:

1. Barbara. Geboren 4. 3. 34. Hat eine Eiklarüberempfindlichkeit, neigt zu Intertrigo. Stark anfällig gegenüber Erkältungen. Kurz nach der Geburt hatte B. einen physiologischen Ikterus. Körperlicher Befund: Leichter Strabismus convergens infolge Myopie. Herz und Lunge o. B. Vereinzelte submaxillare Drüsen zu tasten. Milz, Leber nicht vergrößert. Die Blutuntersuchung ergab keinen krankhaften Befund außer einer geringen Lymphocytose.

2. Kaspar. Geboren 4. 5. 35. Hatte keinen physiologischen Ikterus, ist gesund und widerstandsfähig Infektionen gegenüber. Körperlicher Befund: Herz, Lunge o. B. Der Brustkorb bietet Zeichen einer alten Rachitis: Pectus carinatum, Flankeneinziehung. Die Blutuntersuchung zeigt ebenfalls keine Besonderheiten außer einer geringen Lymphocytose.

3. Sebastian. Geboren 4. 10. 36. Die Schwangerschaft war o. B. Rechte Schädellage, Spontangeburt. Placenta nicht auffällig groß. Geburtsgewicht des Kindes 3970 g. Länge 52 cm. Zeichen der Reife. Bei der Geburt und in den ersten Stunden war das Neugeborene nachweislich nicht ikterisch. Doch schon am nächsten Morgen fiel sofort eine starke Gelbfärbung auf, die sich innerhalb der ersten 12 Stunden entwickelt hatte. Als die Gelbsucht 8 Tage lang anhielt und das Neugeborene einen kranken Eindruck machte, wurde Prof. *R.* zugezogen.

Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine auffallend große Milz, die bis zum Nabel reichte. Die Leber war um 1—2 Querfinger vergrößert. Sichtbare Schleimhäute sehr mangelhaft durchblutet. Die Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 25% *(Sahli)*, 840000 rote Blutkörperchen. Färbeindex 1,5. Kernhaltige Zellen (Leukocyten + kernhaltige rote Blutkörperchen) 32400. Reticulocyten 40 pro Mille. Auf 100 Leukocyten waren im Blutausstrich 27 Normoblasten und 15 Makroblasten. Daraus läßt sich die Gesamtzahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen auf 9900 im Kubikmillimeter Blut berechnen. Starke Anisocytose und Polychromasie. Das Differentialblutbild der Leukocyten ergab eine Linksverschiebung (s. beigefügte Tabelle). Mikro-*Meinicke* bei allen drei Kindern negativ. Therapeutisch wurde $^1/_2$ ccm Campolon, $^1/_4$ Tablette Feomette verabreicht und später 5 ccm Blut intramuskulär. Am 11. Lebenstag war der Ikterus fast ganz geschwunden. Am 12. Tag war die Milz nach der Palpation zu urteilen, schon erheblich kleiner geworden. Auch die Blässe hatte sich gebessert. Es fiel der Mutter auf, daß das Kind trotz Abklingen des Ikterus schlechter trank und sehr viel schlief. Zur Zeit der starken Gelbfärbung soll es dem Neugeborenen eigentlich besser gegangen sein. Am 14. und 15. Lebenstag traten vorübergehende, leichte cerebrale Erscheinungen auf, die als Zeichen eines Kernikterus nach *Schmorl* aufzufassen sind: Krampfneigung, Verdrehung der Bulbi nach oben und *Cheyne-Stockes*sche Atmung. Nach 10tägiger Behandlung war der Hämoglobingehalt auf 55% *(Sahli)* angestiegen, bei 2,8 Mill. rote Blutkörperchen. Das rote Blutbild war nicht wieder zu erkennen, die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen betrug nur noch 5 auf 100 Leukocyten. Anisocytose, Polychromasie und Poikilocytose waren viel geringer geworden. Bis zum 25. Lebenstag war das Körpergewicht zwischen 3700 und 3800 g stehen geblieben. Weiterhin nahm das Gewicht stetig zu, und der

Gesundheitszustand besserte sich. Das Blutbild vom 13. 11. 36 zeigte noch eine Anämie von 55% *(Sahli)*. Die Leukocytenzahl war normal, und der Blutausstrich zeigte keine Besonderheiten. Am 11. 11. 36 erfolgte die Entlassung aus der Frauenklinik *.

Eine Nachuntersuchung am 20. 5. 37 ergab folgendes:

Kräftiges, gut entwickeltes Kind, 14,4 kg schwer, 94 cm lang. Kuppenweichheit des Schädels. Schleimhäute, soweit sichtbar, gut durchblutet. Herz, Lunge o. B.

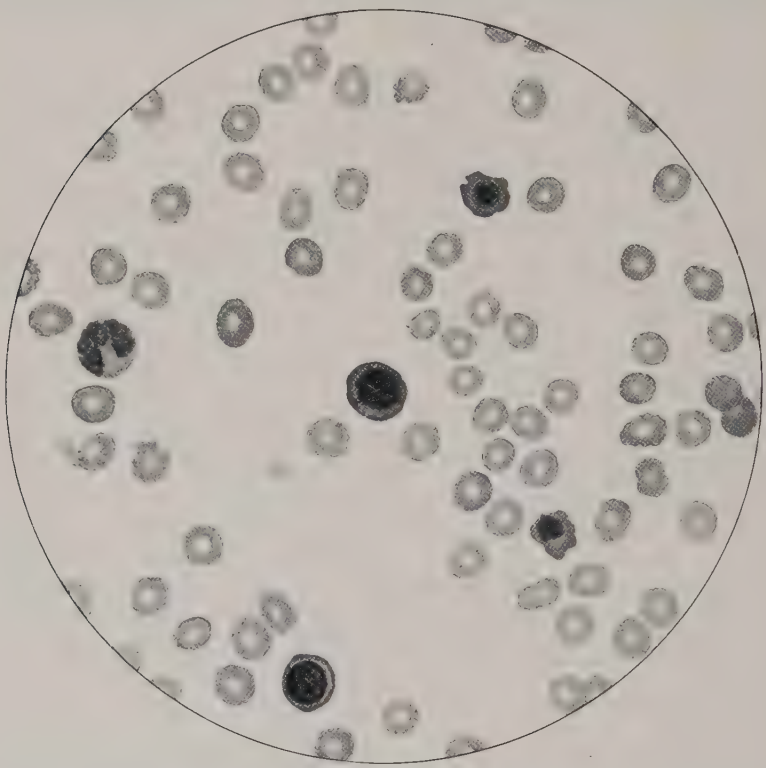


Abb. 1. Blutausstrich des Neugeborenen vom 13. 10. 36. Zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, 27 Normoblasten und 15 Makroblasten auf 100 Leukocyten. In der Mitte ist ein Makroblast zu sehen, darunter 2 Normoblasten. Im übrigen läßt das Blutbild eine Anisocytose, Polychromasie und Poikilocytose erkennen.

Leber nicht zu tasten. Milz um 2 Querfinger vergrößert. Das Blutbild war normal, wie aus beigefügter Tabelle ersichtlich. Die Mutter gibt an, das Kind sei noch auffallend lärmempfindlich, aber sonst ganz gesund.

Die erste ausführliche Darstellung eines klinischen Bildes von primärer Anämie erfolgte 1919 durch *Ecklin*[7]-Basel. Bei diesem Neugeborenen

* Ein Teil der Aufzeichnungen entstammt der Universitäts-Frauenklinik Würzburg.

Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, alle noch wünschenswerten Laboratoriumsuntersuchungen von Blut und Urin durchzuführen.

Tabelle.

	13. X. 1936	22. X. 1936	13. XI. 1936	21. V. 1937
Hämoglobin *(Sahli)* %	25	55	55	90
Erythrocyten	840 000	2 800 000	2 300 000	4 400 000
Leukocyten	32 400	—	6 500	8 000
Weißes Blutbild:				
Basophile . . . . %	1	1	—	2
Eosinophile . . . %	1	2,5	—	2
Myelocyten . . . %	3	0,5	—	0
Jugendliche . . . %	9,5	1,5	1	1
Stabkernige . . . %	4	2,5	3	1
Segmentkernige . %	40	37,5	22	20
Lymphocyten . . %	40	47	70	70
Monocyten . . . %	1,5	6,5	3	3
Plasmazellen . . %	—	1	1	2
Rotes Blutbild:				
Normoblasten	27	4,5	0	0 auf 100 Leukoc.
Makroblasten	15	0,5	0	0 auf 100 Leukoc.
Polychromasie . . .	+	+	—	—
Anisocytose	+	+	—	—
Poikilocytose	+	+	—	—

trat innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt eine deutliche Gelbfärbung der Haut auf, die an Intensität zunahm und erst am 16. Lebenstag völlig geschwunden war. Stuhl und Urin waren bräunlich gefärbt. Die Anämie soll jedoch vom 8. Lebenstage an im Vordergrund gestanden haben und beherrschte klinisch und hämatologisch das Krankheitsbild. Der Blutbefund am 12. Lebenstag war folgender: Hämoglobin 32% *(Sahli)*. 2,5 Mill. rote Blutkörperchen. 40000 weiße Blutkörperchen. Die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen betrug 168 auf 1000 Leukocyten. Trotz des schweren Blutbefundes kommt die Krankheit binnen 2 Monaten zur Ausheilung. *Ecklin* bezeichnete die Erkrankung als eine kongenitale „Anaemia pseudoleucaemica infantum". Die von *Donally*[6] 1924 beschriebene primäre Anämie ist der *Ecklin*schen Erkrankung ähnlich, allerdings sind die Regenerationserscheinungen viel geringer. Es handelte sich um einen normal geborenen Säugling gesunder Eltern, der gleich bei der Geburt auffallend blaß war. Am 11. Lebenstag wurde folgender Blutbefund erhoben: Hämoglobingehalt 20% *(Sahli)*, Zahl der roten Blutkörperchen 918000, Zahl der weißen 29200, 970 Normoblasten im Kubikmillimeter Blut. Auf 2 Transfusionen von Citratblut in den Sinus longitudinalis erfolgte eine rasche Heilung. Zeichen eines erhöhten Blutzerfalls waren nicht nachweisbar, auch *kein* Icterus neonatorum.

Bei dem von *Süßtrunk*[23] 1924 beschriebenen Fall gingen 7 Totgeburten voraus, und 2 Kinder starben im Alter von 5 Wochen bzw. 9 Tagen an einer unbekannten Todesursache. Die Mutter hatte während der Schwangerschaft des Kindes mit primärer Anämie eine leichte

sekundäre Anämie. Die Blässe des Neugeborenen fiel gleich am 1. Tag auf. Am 3. Tage wurde es ikterisch, die Hautfarbe war intensiv gelb und hatte nicht mehr den rötlichen Ton wie bei anderen Kindern mit Icterus neonatorum. Der Ikterus blaßte in den nächsten Tagen ab. Am 7. Lebenstag wurden 26% Hämoglobin *(Sahli)*, 1,5 Mill. rote Blutkörperchen und 10600 weiße Blutkörperchen gefunden. Auf 1 cmm Blut kamen 106 Normoblasten. Das Kind starb am 10. Lebenstag. Der Sektionsbefund ergab eine schwere Hämosiderose der Milz und Leber, fast gar keine Blutneubildungsherde, wie sie bei schweren Anämien im Säuglingsalter in der Leber, Lymphdrüsen usw. immer angetroffen werden. Der Verfasser bezeichnet die Krankheit als eine *angeborene aplastische, hämolytische Anämie.*

Abt[2] hat 1932 die bisher erschienenen Fälle sehr sorgfältig zusammengestellt. Bei 11 von den angeführten 15 Erkrankungen an primärer Anämie ergab die Familienanamnese keinen Anhalt zur Klärung des Ursprungs der Anämie; die Mehrzahl war nicht familiär, sondern sporadisch. Sehr wichtig ist im Fall *Ecklin*[7] der Tod des nächstälteren Kindes an Icterus gravis. *Süßtrunk*[23] berichtet von 7 Früh- bzw. Fehlgeburten, die seinem Fall vorausgingen. Der Geburtsverlauf war in der Mehrzahl der Fälle normal. Immer waren es ausgetragene, körperlich normal entwickelte Kinder; bis auf eine Zwillingsfrühgeburt von 1320 g. Nur bei einem Drittel kam es zu keinem Ikterus. *Ecklin* und *Süßtrunk* berichten von einem schweren Ikterus. Bei den anderen Kindern handelte es sich um einen mäßigen bis leichten Ikterus. Die Zahl der roten Blutkörperchen bewegte sich auf der Höhe der Anämie zwischen 650000 und 2,5 Mill. Der Hämoglobingehalt schwankte zwischen 15% und 48%. Der F.-I. war bei 7 Kindern größer als 1, bei 8 Kindern unter 1. In 14 Fällen waren Normoblasten vorhanden, vom vereinzelten Auftreten bis zu 85 auf 100 Leukocyten. 8 von den Kindern wurden behandelt, und zwar meist mit Bluttransfusionen. Davon sind 7 geheilt. Über das Schicksal des 8. Kindes fehlt eine Angabe. Von den nicht behandelten 7 Kindern sind 5 geheilt. 2 Kinder sind gestorben, das eine am 4., das andere am 10. Lebenstag.

Stransky[22] teilte 1931 2 reine Fälle einer primären Anämie mit. Bei dem ersten Kind war keine Erythroblastose vorhanden und keinerlei Ikterus, nur eine auffallende Blässe, die gleich bei der Geburt in Erscheinung trat (Hb. 60%, rote Blutkörperchen 3,6 Mill.). Bei dem zweiten Kind betrug der Hämoglobingehalt nur 23%, bei 1,1 Mill. rote Blutkörperchen. 2 auf hundert rote Blutkörperchen waren kernhaltig. Bei beiden Kindern zeigten sich nur geringe oder gar keine Regenerationserscheinungen.

Hotz[11] beobachtete ein Neugeborenes, das am 4. Tag einen Ikterus bekam, der bis zum 10. Lebenstag dauerte und stärker war als ein gewöhnlicher Icterus neonatorum. Nach Abklingen der Gelbsucht fiel eine

zunehmende Blässe auf. Hb. am 13. Lebenstag 44%. 14 Normoblasten auf 100 Weiße. In den ersten Tagen bestand eine deutliche Resistenzverminderung der Roten, was wohl für eine erhöhte Fragilität der Roten spricht, im Sinne *Lehndorffs*[13].

Mannheimer[15] erwähnt ein Neugeborenes, das gleich bei der Geburt auffallend blaß war, jedoch nie einen Ikterus hatte. Milz und Leber waren vergrößert. Der niedrigste Hämoglobinwert betrug in der 2. Lebenswoche 17% (nach *Autenrieth*). 24 Normoblasten auf 100 Weiße. Bei dem Fall *Noll*[16] bestand ein Ikterus vom 8.—25. Lebenstag. Erst am 13. Lebenstag fiel eine hochgradige Blässe auf. Der Hämoglobingehalt sinkt am 28. Lebenstag auf 34% *(Sahli)*. 1,9 Mill. Rote. 7 Megalocyten auf 100 Weiße. Das Blutbild spricht für eine starke regenerative Tätigkeit, kenntlich durch Zellelemente der erythroblastischen und leukoblastischen Reihe. Milz- und Lebervergrößerung. Weiterhin komplikationsloser Verlauf, der ohne Anwendung einer besonderen Therapie zur völligen Genesung führt.

Madon[14] beobachtete bei einem Neugeborenen am 2. Tag eine auffallende Blässe. Am 4. Lebenstag werden 14% Hämoglobin, 650000 rote und 19000 weiße Blutkörperchen gezählt. Im Ausstrich zahlreiche Erythroblasten, wenig Myelocyten. Lymphocytose. Auf Mutterblutinjektion rasche Heilung, trotzdem es in der 3. Lebenswoche zu einem Neuauftreten des am 10. Tag bereits verschwundenen Ikterus kommt. Als Ursache wird eine toxische Hämolyse angenommen.

In den letzten Jahren mehren sich die Mitteilungen, daß die primäre Neugeborenenanämie familiär, und zwar zusammen mit Hydrops congenitus und Icterus gravis bei Geschwistern gehäuft auftritt. So berichten *Segar* und *Stoeffler*[21] über drei aufeinanderfolgende Kinder derselben Eltern, die in den ersten Lebenswochen an schwerer primärer Anämie von arregeneratorischem Charakter erkrankt sind. *Pasachoff* und *Wilson*[18] beschrieben 1931 einen Fall von kongenitaler Neugeborenenanämie; in den folgenden Jahren hatte die Mutter zwei Totgeburten mit Hydrops congenitus. *Bonar* und *Smith*[3] beobachtete 1927 und 1932 zwei Kinder mit primärer Anämie von derselben Mutter und zwei verschiedenen Vätern. 1933 haben *Diamond, D. Blackfan* und *Baty*[5] eine große Arbeit veröffentlicht: Über fetale Erythroblastose und ihr Zusammentreffen mit Hydrops fetus universalis, Icterus gravis neonatorum und Neugeborenenanämie. Die Beobachtung erstreckte sich auf 2 Fälle von Hydrops congenitus, 12 Kinder mit Icterus gravis und 6 Kinder mit Anämie des Neugeborenen. Die Verfasser betrachten die 3 Syndrome als eng miteinander verwandt. Daß die Anämie des Neugeborenen mit dem Icterus gravis neonatorum zusammenhängt, dafür spricht folgende Beobachtung: Ein Neugeborenes hatte die typischen Erscheinungen eines Icterus gravis und einer schweren Anämie mit Erythroblastose. Auf wiederholte Bluttransfusionen schwand der

Ikterus, aber eine schwere Anämie blieb bestehen. Zwei vorhergehende Kinder derselben Mutter wurden ebenfalls beobachtet, eines mit einer schweren Anämie am 17. Lebenstag, das am 2. Lebenstag einen Ikterus hatte, und ein anderes mit einer Anämie ebenfalls am 17. Tag, jedoch ohne vorhergehenden Ikterus, mit einer Blässe wenige Stunden nach der Geburt.

Es sind gewiß nicht sämtliche bisher beschriebenen Fälle von primärer Anämie als einheitlicher Ausdruck ein- und derselben Krankheit aufzufassen. *Mannheimer*[15], *Cohen*[4] u. a. wenden sich beispielsweise scharf dagegen, daß jede Neugeborenen-Anämie als Erythroblastose bezeichnet wird. *Stransky*[22] unterscheidet zwei Typen der primären Anämie. Die *erste*, häufigere *Form* ist durch ein „arregeneratorisches" Blutbild, d. h. keine wesentliche Linksverschiebung, kein Auftreten von embryonalen Formen von roten und weißen Blutkörperchen charakterisiert. Diese Erscheinungen deuten auf eine ungenügende Knochenmarksfunktion hin, die durch Veranlagung oder durch Umwelteinflüsse bedingt sein dürfte. Die *zweite*, bedeutend seltenere *Form*, die mit embryonalem Blutbild und embryonalen hämatopoetischen Herden in den inneren Organen (Leber, Milz, Lymphdrüsen) einhergeht, bietet nach *Stransky* eine ungünstige Prognose. Diese Form hat viele gemeinsame Züge mit einer Erythroblastose. *Péhu*[19] hat bisher in seinen sehr sorgfältigen Arbeiten über Neugeborenenanämien fast ausschließlich die familiäre Form hervorgehoben. Neuerdings scheint sich aber *Péhu*[20] der Auffassung und Einteilung *Stranskys*[22] anzuschließen und glaubt, daß die sporadischen Fälle viel häufiger sind.

Gemeinsam für das Krankheitsbild der drei Syndrome: Hydrops congenitus, Icterus gravis und primäre Anämie ist eine Störung der erythropoetischen Funktion des Körpers. Eine erhöhte Zerstörung der Erythrocyten bedingt die Aktivierung frühembryonaler, erythropoetischer Herde (Milz- und Leberschwellung). Die Erythroblasten mögen dabei als Zeichen erhöhter Regeneration aufzufassen sein oder nach *Lehndorff*[13] als pathologische Zellformen, die durch ihre leichte Zerstörbarkeit die Anämie verursachen. Durch den vermehrten Abbau der roten Blutkörperchen, der pathologisch-anatomisch durch die ausgedehnte Hämosiderose der Leber und anderer Organe in Erscheinung tritt, wird eine funktionelle Überbürdung der Leber bedingt. Als Zeichen des hämolytischen und Stauungsikterus ist die Probe nach *H. v. d. Bergh* direkt und indirekt positiv. Möglicherweise, je nach der Durchlässigkeit der Hautcapillaren, tritt aber der Hautikterus nicht oder nur gering in Erscheinung.

Lehndorff[13] und *Stransky*[22] vertreten den Standpunkt, daß die Fälle von sog. primärer Anämie, die mit starkem Ikterus einhergehen, sehr schwer einzureihen sind. So schreibt *Lehndorff* wörtlich: „.....und es ist bei manchen der mitgeteilten Fälle nicht zu entscheiden, ob die Anämie

von Anfang an bestanden hat oder sich erst allmählich, als Folgezustand nach abgelaufenem Ikterus entwickelt hat". *Ecklin*[7] selbst war sich der Bedeutung des Icterus prolongatus seines Falles bewußt und setzte sich länger mit dessen ursächlicher Bedeutung auseinander, lehnte aber schließlich eine solche ab. Eine erstmalige Abtrennung der sog. primären Neugeborenenanämien vom Icterus gravis mag *Ecklin*[7] deswegen so leicht gefallen sein, weil er von 2 Annahmen ausging, die wir heute ablehnen müssen: Erstens, daß beim Icterus gravis keine schwere Anämie vorkomme, und zweitens, daß der Icters neonatorum und auch der Icterus gravis nicht hämolytisch, sondern hepatogen bedingt sei.

Zwischen primärer Anämie und Icterus gravis dürfte nach unserer Meinung überhaupt keine scharfe Grenze zu ziehen sein. Denn es gibt Fälle von Icterus gravis mit einer hochgradigen Anämie von 15—20% Hämoglobin und andererseits auch Fälle, die als primäre Anämien aufgefaßt wurden, bei denen aber ein langdauernder, ausgeprägter Ikterus vorhanden war (*Süßtrunk, Hotz, Ecklin, Noll* u. a.). Der Icterus gravis seinerseits unterscheidet sich von dem gewöhnlichen Icterus neonatorum durch sein früheres Auftreten, seinen raschen, verderblichen Verlauf und durch das erythroblastische Blutbild. *Diamond, Blackfan* und *Baty*[5] beobachteten unter 12 Neugeborenen mit Icterus gravis 3 Kinder, die am Leben blieben. Bei diesen bestand nach dem Schwinden des Ikterus der Symptomenkomplex einer schweren Neugeborenenanämie. In diesen Fällen dürfte mit Sicherheit die Neugeborenenanämie zu den gutartigen Fällen des Icterus gravis zu rechnen sein. Es sei nochmals auf den Fall *Madon* hingewiesen. Im Verlauf der Anämie trat wiederum eine Gelbsucht auf. Auch *Madon* nahm als Ursache der Anämie eine toxische Hämolyse an. Eine Unsicherheit in der Abtrennung von primärer Anämie und Icterus gravis ist unverkennbar. *Mannheimer* wirft die Frage auf, ob Fall *Ecklin* nicht doch ein Icterus gravis gewesen sei. *Abbot* und *Abbot*[1] rechnen den Fall *Süßtrunk* ebenfalls zum Icterus gravis. Der von *Engel*[8] als Icterus gravis veröffentlichte Fall muß andererseits streng gerechnet als primäre Anämie bezeichnet werden.

Alle Fälle von sog. primärer Anämie mit länger dauerndem oder sehr starkem Ikterus können nicht völlig abgetrennt werden von dem sog. Icterus gravis und sind deswegen nicht als primär zu bezeichnen. Bei *Süßtrunk* beispielsweise ist es ja pathologisch-anatomisch durch die Hämosiderose der Milz und Leber erwiesen, daß es sich um eine hämolytische und keine primäre Anämie gehandelt hat. Allgemein wird heute angenommen, daß die Anämie bei Icterus gravis hämolytisch bedingt ist. Finden sich nun in einer Familie neben Neugeborenen mit Icterus gravis auch Erkrankungen an primärer Anämie, so wäre auch für den Fall, daß zufällig kein Hautikterus bei der primären Anämie vorläge, erst der Beweis zu führen, daß keine außergewöhnliche Hyper-Bilirubinämie vorliegt, also die Anämie wohl nicht hämolytisch bedingt ist.

Erst dann sind wir berechtigt, ein neues Krankheitsbild, wenn auch nur einen Symptomenkomplex, aufzustellen und Untersuchungen anzustellen über das zahlenmäßige Vorkommen dieser neuen Erkrankung. — Zur Frage des Hautikterus sei noch erwähnt, daß nach *Parsons, Hawksley* und *Gittins*[17] auch bei starker Hämolyse keine besondere Gelbsucht aufzutreten braucht, und zwar dann, wenn die Hämolyse allmählich vor sich geht und die Leber imstande ist, das Bilirubin auszuscheiden.

Über die *Ursache* der primären Anämie und des Icterus gravis ist wenig Sicheres bekannt. Von einigen Autoren wird „essentielle Schwäche des hämatopoetischen Systems" oder „frühzeitige Erschöpfung eines insuffizienten Blutdepots" erörtert. Ferner sind angeschuldigt: Häufige Schwangerschaften mit Aborten und Fehlgeburten, intrakranielle oder intrasuprarenale Hämorrhagien, Tuberkulose der Mutter und Asphyxie des Fetus. *Strauß* stellte bei seiner Untersuchung fest, daß bei Vorhandensein einer Anämie der Mutter das Kind ein geringeres Eisendepot mitbekommt und nach einigen Monaten anämisch wird. *Jaguda, Asher*[12] will festgestellt haben, daß alle Kinder mit Neugeborenenerythroblastosen von Müttern stammen, die zur Zeit der Geburt des Kindes schon in einem etwas vorgerückteren Alter standen; so daß eine Erschöpfung mütterlicher Hormone, die für die Blutbildung beim Fetus notwendig sind, in Erwägung gezogen werden muß. Nach *Fanconi*[9] sind die Neugeborenenerythroblastosen wohl nur ganz ausnahmsweise konstitutionell bedingt, sondern sie sind als Schwangerschaftstoxikosen aufzufassen. *Ecklin*[7] meint, daß schädigende Stoffe aus dem mütterlichen Kreislauf durch die Placenta, eventuell auch in der Placenta selbst gebildete Stoffe auf die Frucht übergehen können und diese schädigen. *Wieland*[25] nun hat 1926 einen Fall mitgeteilt, bei dem ein Säugling, dessen zwei ältere Geschwister in den ersten Lebenswochen an Ikterus gestorben waren, eine Überempfindlichkeit gegenüber Kuhmilch gezeigt hat. Diese trat durch Ikterus, Leberschwellung, Albuminurie, starke Gewichtsabnahme in Erscheinung ohne Fieber oder dyspeptische Beschwerden. In unserem Fall wird man in ätiologischer Hinsicht bei der Häufung allergischer Erkrankungen in der Familie in erster Linie ebenfalls an eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Stoffen des mütterlichen oder fetalen Serums denken, die den kindlichen oder fetalen Organismus geschädigt haben.

Zusammenfassung.

Bei einer schweren Neugeborenenanämie nach vorausgegangenem Ikterus findet sich eine starke Milz- und Leberschwellung sowie eine hochgradige Erythroblastose. Rasche Heilung auf Eisen- und Leberpräparate. In der Familie mütterlicherseits liegt eine Häufung allergischer Erkrankungen vor, und ist es am naheliegendsten, als Ursache der sporadischen Erkrankung eine Überempfindlichkeitsreaktion anzunehmen.

Es tritt auch bei diesem Fall wieder in Erscheinung, daß es keine scharfe Grenze gibt zwischen dem Symptomenkomplex der sog. primären Anämie und dem Bild des Icterus gravis.

Schrifttum.

[1] *Abbot, K. H.* and *F. F. Abbot:* Amer. J. Dis. Childr., März **1935**, 724. — [2] *Abt:* J. of Pediatr. **3**, Juli 1933, Nr 1, 7—31. — [3] *Bonar* and *Smith:* Amer. J. Dis. Childr. **45**, 594—598 (1933). — [4] *Cohen, Ph.:* J. of Pediatr. **7**, 220—230 (1935). — [5] *Diamond, Blackfan* and *Baty:* J. of Pediatr. **1**, 269—309 (1932). — [6] *Donally:* Amer. J. Dis. Childr. **27**, 369 (1924). — [7] *Ecklin:* Mschr. Kinderheilk. **15**, 425 (1919). — [8] *Engel:* Mschr. Kinderheilk. **54**, 449 (1932). — [9] *Fanconi:* Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **32**, 460 (1937). — [10] *Gierke, v.:* Klin. Wschr. **1931 II**, 2295. — [11] *Hotz:* Schweiz. med. Wschr. **1934**, 1047. — [12] *Jaguda, Asher:* Amer. J. clin. Path. **5**, 266—298 (1935). — [13] *Lehndorff:* Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). — Z. Kinderheilk. **56**, 423 (1934). — [14] *Madon:* Boll. Soc. ital. Pediatr. **1**, 509—511 (1932). — [15] *Mannheimer:* Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 237 (1936). — [16] *Noll:* Z. Kinderheilk. **57**, 21 (1936). — [17] *Parsons, Hawksley* and *Gittins:* Arch. Dis. Childr. **8**, 159 (1933). — [18] *Pasachoff* and *Wilson:* Amer. J. Dis. Childr. **49**, 411 (1935). — [19] *Péhu, Trillat, Noël* et *Moisesco:* Revue franç. Pédiatr. **10**,, 4, 522 (1934). — [20] *Péhu* et *Noël:* Sang Biol. et Path. **11**, No 5, 445 (1937). — [21] *Segar* and *Stoeffler:* J. of Pediatr. **1**, 485—490 (1932). — [22] *Stransky:* Z. Kinderheilk. **51**, 239 (1931). — [23] *Süßtrunk:* Z. Kinderheilk. **38**, 587 (1924). — [24] *Volhard, E.:* Erg. inn. Med. **37**, 465 (1930). — [25] *Wieland:* Schweiz. med. Wschr. **1926 I**, 41.

Universitäts-Kinderklinik Würzburg.

(Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses München-Schwabing. — Vorstand: Prof. Dr. *L. Singer*.)

Über den angeborenen Verschluß des Duodenums.

(Beitrag zur formalen Genese der Mißbildung mit Herstellung eines Rekonstruktionsmodelles.)

Von

Anneliese Schulz.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. Juli 1937.*)

Die Morphologie der Mißbildungen des Magen- und Darmtractus, besonders des Duodenums, ist dank zahlreicher Forschungsergebnisse über den Entwicklungsgang hinreichend bekannt *(Forssner, Tandler, Anders, Vogt)*. Trotz der vielen Mitteilungen beanspruchen die Stenosen und Atresien des Darmes, insbesondere des Duodenums, immer wieder großes Interesse.

Im folgenden soll durch eingehende anatomische Studien an Hand eines Rekonstruktionsmodelles einiges zur formalen Genese dieser Mißbildungen beigetragen werden.

Zunächst die Schilderung des *klinischen Befundes* der mitgeteilten Beobachtung:

Die Duodenalstenose ist nach ihren Erscheinungen den angeborenen Darmverschlüssen im allgemeinen einzugliedern. Über die Klinik der angeborenen Duodenalstenose selbst finden sich im Schrifttum nur wenige Beobachtungen aufgezeichnet.

Der Darmverschluß wird in den ersten Lebenstagen festgestellt, meist aber zu dem Zeitpunkt, in welchem das Kind schon sterbend ist. Zur Diagnosestellung kann eine genaue Untersuchung der Ausscheidungen verhelfen. Das Meconium enthält keine Lanugohaare, keine Epidermisschuppen, auch könnte das fehlende Fett, welches normalerweise durch verschluckten Vernix caseosa bedingt ist, auf den Darmverschluß hinweisen. Einschlägige Untersuchungen wären hier noch angezeigt.

Familienanamnese. Beide Eltern, Vater 34 J. alt, Mutter 25 J. alt, ein 7jähriges Geschwister, sind gesund.

Die Geburt (2. Geburt) verlief vollkommen normal. Weibliche Frühgeburt im 8. Monat. Gewicht der Frühgeburt nicht festgestellt. Kind war sehr schwächlich und asphyktisch. Äußerlich waren am Kind keine Fehlbildungen festzustellen.

Am 3. Lebenstage wird das Kind in lebensbedrohlichem Zustand in das Krankenhaus eingewiesen. Hochgradige Schwäche, häufiges Erbrechen und Hochwürgen von blutig gefärbten Schleimmassen. Sehr kleines und elendes Kind,

tiefliegende, halonierte Augen, starker Ikterus, Cyanose der sichtbaren Schleimhäute. Das Gewicht des Kindes bei der Aufnahme ins Krankenhaus beträgt 1800 g.

Aufnahmebefund und Krankheitsverlauf. Aus Nase und Mund entleert sich bräunliches Sekret, häufiges Erbrechen blutigen Schleimes. Da das Kind nicht saugt und schluckt, wird eine Sondenernährung mit je 10 g Ammenmilch vorgenommen. Auf die Mahlzeiten hin wird das Erbrechen häufiger. Immer ist Blut in den erbrochenen Massen.

Der Oberbauch ist etwas gebläht. Einmal wird wenig Meconium entleert, welches bei grober Besichtigung, wie auch durch chemische Untersuchung nachgewiesen, blutfrei ist. — Dieser Befund stimmt mit den später beschriebenen anatomischen Verhältnissen überein.

In den folgenden 2 Tagen, also am 5. Tag nach der Geburt, verschlechtert sich der Zustand immer mehr. Das Kind verfällt zusehends und kollabiert öfters.

Da das Erbrechen fast dauernd besteht, ist eine Sondenernährung nur schwer durchzuführen. Die Körpertemperatur steigt bis auf 40,2°. Die Atmung wird oberflächlich und dyspnoisch. Über beiden Lungen ist Knisterrasseln zu hören. Der Leib ist noch stärker gebläht, sonst besteht eine hochgradige Atrophie. Am 6. Tage stirbt das Kind.

Die Sektion (S. 625/35) ergibt: eine Stenose des Duodenums im Bereich des unteren Schenkels, eine Aspirationspneumonie mit Mageninhalt in der Trachea und den Hauptbronchien.

Anatomischer Befund. Der Magen ist enorm groß und weit. Der Pylorus springt als dicker Reif kräftig hervor. Der obere Teil des Duodenums, der 2 cm hinter dem Pylorus blind endigt, ist ebenfalls stark erweitert und gebläht. Grobanatomisch ist keine Fortsetzung aus dem Duodenum zu finden. Die Schleimhaut ist überall glatt und kleidet den Blindsack lückenlos aus. Der untere Teil des Duodenums endet oral, ebenfalls blind in etwa 1 cm Entfernung vom oberen Duodenum. In der Kuppel des unteren Blindsackes liegt hinter einer Schleimhautfalte eine punktförmige Öffnung, wahrscheinlich die Einmündungsstelle des Ductus choledochus.

Kurze Darstellung der Entwicklung des Duodenums mit seinen Drüsen unter besonderer Berücksichtigung der Forschungsergebnisse von Vogt und Tandler.

Zum Verständnis der Genese der Duodenalatresien ist es nötig, die Entwicklungsvorgänge des Darmes und seiner Ausstülpungen genau zu kennen. Deshalb sei hier noch einmal das Wesentliche zusammengefaßt:

Beim Embryo von 2,3 mm entsteht durch ventrale Ausstülpung aus dem Mitteldarm (Duodenum) die erste Leberanlage, die mit einem kurzen, dicken Stiel, dem primitiven Gallengang, mit dem Darmlumen in Verbindung steht.

Kurz darnach entsteht das Pankreas aus einer dorsalen und zwei ventralen Anlagen. Die dorsale Ausbuchtung bildet sich schon beim Embryo von 3 mm und liegt zwischen Magenanlage und Lebergang. Die ventralen, von welchen die kraniale bald atrophiert und verschwindet, bilden sich bei etwa 4 mm Länge unmittelbar unter dem Lebergang.

Die das Duodenum achtförmig umgebenden doppelseitigen Venae omphalo-mesentericae erfahren bei etwa 5 mm Embryonallänge links oben und rechts unten eine Obliteration. Der stehenbleibende Gefäßstamm wird später zur Vena portae. Durch Ausbreitung in die von den

Venen frei gewordenen Gebiete und ungleiche Wachstumsvorgänge des Duodenums wird die ventrale Pankreasanlage nach rechts und dorsalwärts gedreht. Sie kommt so sehr nahe an die dorsale und verschmilzt mit ihr ventral von der Vena portae bei etwa 12—13 mm Embryonallänge. Hauptausführungsgang wird der Stiel der ventralen Anlage Ductus pancreaticus. Er mündet mit dem Ductus choledochus an der Papilla duodeni ins Duodenum oder kurz vor der Papille in den Ductus choledochus. Der Ausführungsgang der dorsalen Anlage bildet sich meist zurück, selten bleibt er als Ductus pancreaticus accessorius bestehen. Bei Rückbildung geschieht der Abfluß des Sekretes durch Anastomosen mit dem Ductus pancreaticus. Die dorsale Anlage liefert Korpus, Cauda und den oberen Teil des Caput. Die ventrale den unteren Teil des Caput.

Beim 6wöchentlichen Embryo setzt die Drehung der primitiven Darmschleife ein. Einleitend für diesen Vorgang ist die Magendrehung nach links. Dadurch kommt eine Querstellung der Pylorusgegend und Wendung des Duodenums nach rechts zustande. Den bewegenden Punkt der Darmdrehung stellt die primitive Flexura duodeni jejunalis dar. Sie tritt bei ihrer Rechtswendung in Beziehung zum primären Colonbogen und wirkt somit richtunggebend auf den ganzen Drehungsmechanismus. Das Duodenum besitzt zu seiner Fixierung keine eigentliche Gekröseplatte, sondern ist breitbasig an einem Gebilde angelötet, das aus dem Pankreaskopf der A. coeliaca, der A. mesenterica sup. und der Vena omphalo-mesenterica besteht und von *Vogt* Gefäßpankreasstiel genannt wurde. Der Gefäßpankreasstiel ist zugleich Achse der Drehung. Das Duodenum wächst von rechts her unten um den Gefäßpankreasstiel herum und auf der linken Seite desselben aufwärts, so daß die Flexura duodeni-jejunalis ihre endgültige Lage links neben der Wirbelsäule erhält. Aus diesen Wachstumsvorgängen ergibt sich, daß das Duodenum sehr komplizierte Krümmungen und Biegungen durchmacht, die neben der breitbasigen Auflötung auch noch durch die Nachbarorgane wie Leber- und Wirbelsäule bedingt sind. Bei dieser Drehung erfahren auch die Mündungen des Duct. choledochus und pancreaticus eine Lageveränderung. Durch das Längenwachstum des Duodenums rücken zunächst beide Gänge vom Pylorus fort, etwas caudalwärts. Bei einer Embryolänge von 12—15 mm sind beide Gänge in gleicher Höhe zu finden, während später der jetzt dorsal gelegene Choledochus etwas heruntergeht und so den Ductus pancreaticus kreuzt. Die Lageveränderung der beiden Ausführungsgänge beruht unter anderem auch auf einer Verschiebung der einzelnen Wandteile des Duodenums durch ungleiches Wachstum.

Das Darmepithel ist anfangs innen glatt. Beim 8 mm-Embryo setzt eine starke Neubildung von Epithelien ein, die das Lumen einengt und stellenweise vollkommen verschließt. Bei 12—14 mm stellt das

Duodenum eine kompakte Epithelmasse dar, an der nur noch spärliche Reste des Lumens zu erkennen sind. Diese physiologische Epithelproliferation wurde beim Menschen nur am Duodenum festgestellt. Die Lösung vollzieht sich durch Auftreten von Lücken, die zusammenfließen, zwischen welchen aber noch Epithelbrücken stehenbleiben. Gleichzeitig mit der zentralen Auflockerung und Verflüssigung des epithelialen Syncytiums wächst das bis dahin ruhende Mesenchym radiärwärts vor und führt zu der Längsfaltenbildung des Darmes.

Die erste Anlage der zirkulären Muskelschicht wurde beim Embryo von 10—15 mm, die der Längsmuskelschicht erst bei 70 mm beobachtet.

Die gegenwärtigen Theorien zur Entstehung der Duodenalatresien und Stenosen sind folgende: Intrauterine pathologische Prozesse und Störungen in der Entwicklung kommen in Betracht.

Fetaler Volvulus *(Küttner)*, fetale Invagination *(Chiari, Braun)*, intraabdominelle Tumoren oder ein abnorm vergrößertes Nachbarorgan werden angenommen. In mehreren Fällen wurde eine Duodenalatresie oder Stenose durch ein Pancreas anulare beschrieben *(Anders, Smetana, Cords, Hennes)*. Weiterhin kommen fetale Peritonitis und Enteritis, die von *Thorel, Fanconi, Theremin, Schnitzlein* und in den letzten Jahren von *Nahrath* und *Bodon* beschrieben wurden, als Ursache der Mißbildung in Frage. Die mikroskopischen Befunde ergaben eine Unterbrechung der Darmmuskulatur durch Granulationsgewebe und Verschluß des Darmlumens durch bindegewebig organisiertes Exsudat.

Die übrigen Theorien bauen sich auf Störungen der Entwicklung auf. *Wyß* versuchte eine Erklärung durch primäre Gefäßanomalien. *Tandler, Forssner* und *Kreuter* hielten eine Entwicklungshemmung im Stadium des vollkommenen Verschlusses bei der physiologischen Epithelokklusion für das Ursächliche. Die stets stattfindende Epithelokklusion mit vorübergehendem Verschluß des Lumens wurde an einer Reihe von Embryonen bewiesen. Die Stenosen und Atresien entstehen demnach durch Unterbleibung der Lösung der hypertrophischen Duodenalepithelien *(Tandler)* oder durch hypertrophische Entwicklung der Mesenchymzapfen in einem Entwicklungsstadium, in dem das Darmlumen noch von embryonalem Epithel angefüllt ist *(Forssner)*. *Anders* stellt neben obige Ursachen noch mechanische und macht die drei folgenden Ursachen verantwortlich: Hemmung der Lösung der Epithelproliferation, zu früh einsetzendes, vielleicht pathologisches Wachstum des Mesenchyms und Störung in der Raddrehung des Duodenums.

Schilderung der eigenen Beobachtung.

1. Der *makroskopische Befund* wurde eingangs bereits geschildert.

2. *Mikroskopischer Befund.* Zur mikroskopischen Untersuchung wurde aus dem Magen-Darmpräparat die Partie vom Pylorus bis etwa 1 cm unterhalb der

Atresie herausgeschnitten, in Celloidin eingebettet und an Serienschnitten verfolgt. Die Schnitte liegen so, daß die beiden Duodenalenden im Längsschnitt, zum Teil auch im Flachschnitt getroffen sind. Zur leichteren Orientierung sollen zunächst einige Schnitte aus Anfang, Mitte und Ende der Serie im Übersichtsbild kurz geschildert werden.

Anfangsteil der Schnittserie. Die durch den Bau ihrer Schleimhaut sich unterscheidenden Darmenden sind durch eine massive Pankreasmasse getrennt. Der Ductus choledochus liegt an der Wand des oberen Darmabschnittes, in gleicher

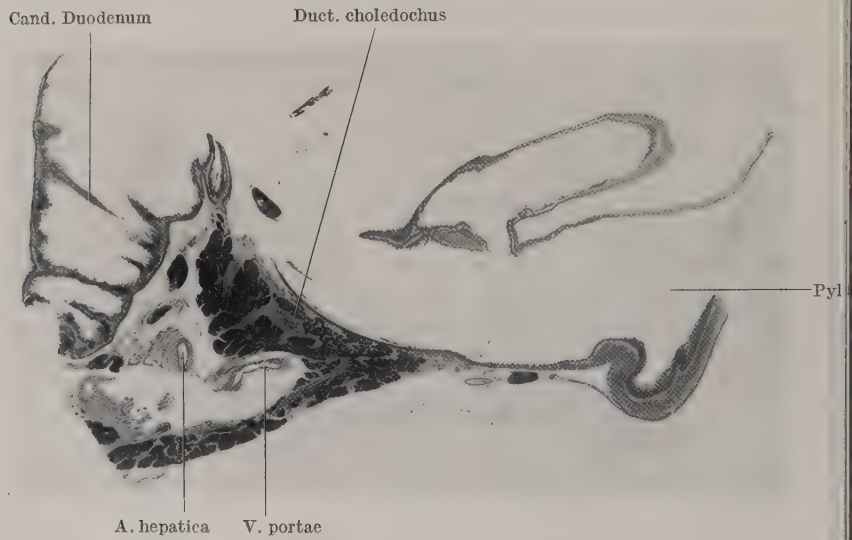


Abb. 1. (Schnitt 121.) Aus der Mitte der Schnittserie. Übersichtsbild über die Lage des oralen und caudalen Duodenalschenkels zu Pankreas, Gallengang und Gefäßen.

Höhe die Arteria hepatica mehr der Wand des unteren Duodenumstückes benachbart.

Mitte der Schnittserie. Der Ductus choledochus ist an die Kuppel des unteren Duodenalblindsackes getreten und steht bereits mit ihm in bindegewebiger Verbindung. Die Pankreaslappen schneiden direkt an der Kuppel des caudalen Duodenalstückes ab, liegen aber im oralen Teil der Wand des Duodenums fast bis zum Pylorus an (Abb. 1).

Ende der Schnittserie. Oraler und caudaler Duodenalschenkel enden blind. In den unteren Duodenalblindsack mündet die Papilla Vateri ein. Zwischen beiden blinden Enden des Duodenums ist zwischen den Pankreaslappen und -läppchen ein Gangsystem zu sehen, welches einerseits Beziehungen zur Papilla nimmt, andererseits in der Wandmuskulatur des oberen Blindsackes sich verliert (vgl. Abb. 2).

Das Verhalten der Gewebe in der Wand des Duodenums und des Magens.

Die *Schleimhaut* des Magens ist in normaler Weise ausgebildet und geht am Pylorus in die des Duodenums über. Hier wird sie auffallend zart und dünn und hat wenig Falten. Die Schleimhaut des unteren Blindsackes dagegen ist wieder gut ausgebildet. Es finden sich hier auch zahlreiche Lymphknötchen in der Wand.

Verfolgt man die *Muskelschichten* des oberen Darmtractus, so fällt bei allen Schichten die mächtig verdickte Ringmuskulatur des Pylorus

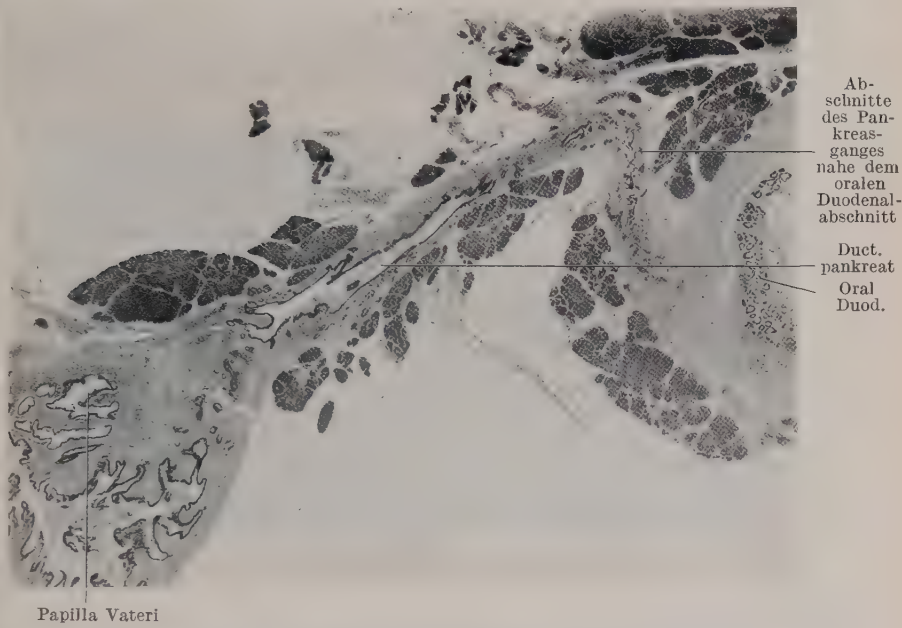


Abb. 2. (Schnitt 222.) Duct. pancreaticus in seinen Beziehungen zum caudalen Duodenalabschnitt (Einmündung mit dem Duct. choledochus an der Papille). Drüsenähnliche Gangabschnitte in der Nähe des oralen Duodenalabschnittes.

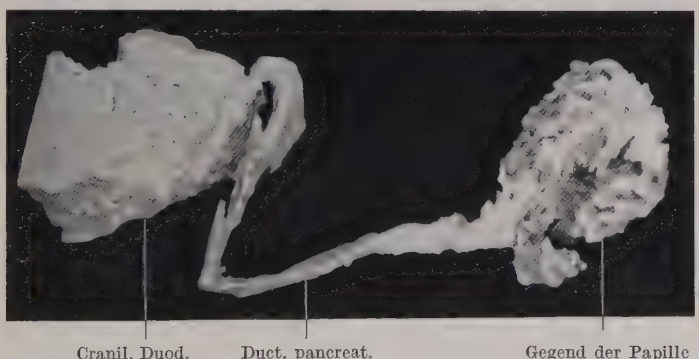


Abb. 3. Ausguß des Lumens der beiden Duodenumblindenden mit dem sie verbindenden Pankreasausführungsgang. Aufnahme senkrecht zur Schnittrichtung.

auf. Auch die Längsmuskelschicht ist stark hypertrophiert. Die muskuläre Wand des oberen Duodenumteiles ist ebenfalls gegen die Norm verdickt. Im Bereich des unteren Stückes findet man normale Verhältnisse. Während sich nun in den ersten Horizontalserienschnitten

die Muskulatur ohne Unterbrechung verfolgen läßt, folgt im vierten Fünftel der Serie plötzlich eine Richtungsänderung im Faserverlauf. Schnitt 181 zeigt in der Wand des oberen Blindsackes, ungefähr in der Gegend, die später als Kuppel getroffen wurde, eine Änderung im Verlauf der bis dahin regelmäßigen Muskelfasern im Sinne einer Abdrehung und Verlaufsänderung um etwa 90°. Außerdem sind verschiedene

Abb. 4. Lage des Pankreasganges zwischen den Drüsenlappen.

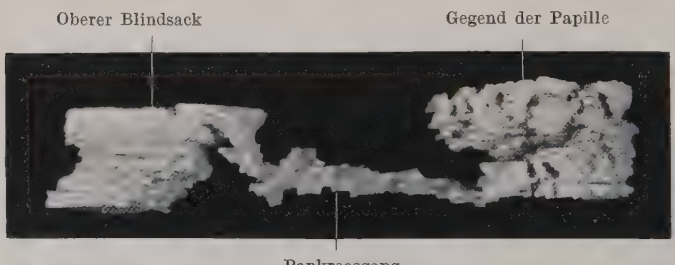


Abb. 5. Aufnahme des Ganges in der Ebene der Schnitte.

Lückenbildungen in der Wandmuskulatur zu sehen. Dieser Befund könnte für eine Drehungsanomalie während der Entwicklung sprechen und so die Deutung für die erfolgte Mißbildung geben.

Die zwischen beide Blindsäcke gelagerte Pankreasmasse schneidet unten genau an der Papille ab, geht aber oben noch ein großes Stück an der Darmwand entlang. Zwischen den einzelnen Pankreaslappen liegen mit einschichtigem kubischem Epithel ausgekleidete Ausführungsgänge (Abb. 2). Ihre Verlaufsrichtung läßt auf eine Verbindung beider Duodenalabschnitte schließen. Aus der Schnittserie wurde durch Herstellung eines Rekonstruktionsmodelles der wahre Verlauf des Pankreasganges, seine Beziehungen zu dem oralen und aboralen Blindsack des

Duodenums festgelegt. Der Gang beginnt in der Muskulatur des kranialen Duodenums und verläuft unter starker Schlängelung und rechtwinkeliger Abknickung im oberen Viertel des atretischen Zwischenstückes zur Papilla Vateri und mündet hier in den Duct. choledochus ein (s. Abb. 3 des Modelles). Das Lumen des Ganges ist teilweise frei und teils mit abgeschilferten Epithelien und schleimigen Massen angefüllt. In dieses Gangsystem münden zahlreiche Ausführungsgänge, die aus den einzelnen Pankreaslappen hervorgehen und ebenfalls mit kubischem Epithel ausgekleidet sind. Der Drüsenkörper des Pankreas selbst ist noch stark in Entwicklung begriffen, was aus den vielen Knospen, die den Tubuli aufsitzen, zu ersehen ist. Besonders deutlich zeigt sich die Knospung in der Gegend der spitzwinkeligen Abknickung des Verbindungsganges. Hier finden sich alle Entwicklungsstadien nebeneinander. Auch ist hier das Epithel der kleinen Tubuli noch mehr zylindrisch, wie es in den ersten Fetalmonaten gefunden wurde. Eine weitere Stelle, an der das Pankreasgewebe lebhafte Entwicklung zeigt, ist die Muskulatur des kranialen Blindsackes. Hier wird eine Auflockerung der ganzen muskulären Wand beobachtet.

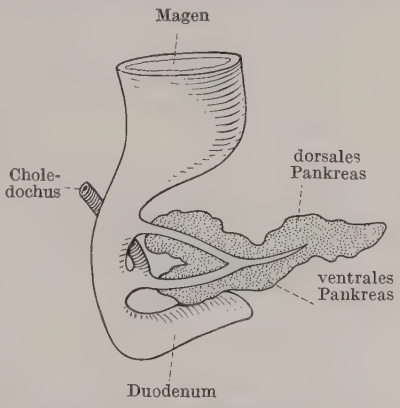


Abb. 6. Pankreasanlagen bei menschlichem Embryo. (Aus *Kollmann:* Handatlas der Entwicklungsgeschichte.)

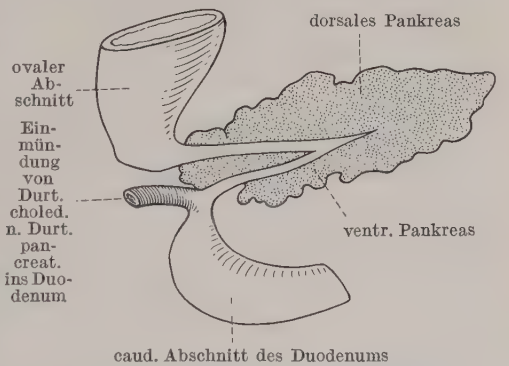


Abb. 7. Fehlen des Duodenums zwischen den Einmündungen des dorsalen und ventralen Pankreasganges. Persistenz des Ductus pancreaticus dorsalis, offene Verbindung des Ductus pancreaticus dorsalis und ventralis.

Versucht man die aus dem Rekonstruktionsmodell gewonnenen Verhältnisse einzugliedern in die Befunde, wie sie uns aus der Entwicklung dieser Darm- und Darmdrüsenabschnitte bekannt sind, so ergibt sich folgendes:

Der Ductus choledochus liegt zunächst in der Nähe der Wand des oberen Duodenumstückes, wandert durch das Gewebe des atretischen Zwischenstückes und mündet in die Kuppel des unteren Duodenalendes. Er ist stets im Querschnitt getroffen, liegt also ungefähr senkrecht zu den Schnitten. Der Gang von der Papilla Vateri bis zur oben

besprochenen spitzwinkeligen Abknickung ist als Ausführungsgang der ventralen Pankreasanlage, als Ductus pancreaticus, anzusprechen. Die Annahme wird durch die zahlreichen Einmündungen kleiner Ausführungsgänge bestätigt. Der Verbindungsgang von der Abknickungsstelle bis in die Wandmuskulatur des kranialen Duodenumendes dürfte der Ausführungsgang der dorsalen Pankreasanlage, Ductus pancreaticus accessorius, sein.

Das Rekonstruktionsmodell stellt den Ausguß der beiden atretischen Duodenumteile mit dem sie verbindenden Gang dar. Der Verbindungsgang wird von einer massiven Pankreasmasse umgeben. Zur Orientierung möge die Gegenüberstellung einer schematischen Zeichnung der Pankreasanlage beim 6wöchentlichen Embryo aus *Kollmann,* Handatlas der Entwicklungsgeschichte mit dem Schema des Rekonstruktionsmodelles, dienen.

Auf Grund der grob- und feinanatomischen Untersuchung, welche durch eine Rekonstruktion wertvoll ergänzt wurde, kommen wir zu folgenden Annahmen bezüglich der formalen Genese der hier beschriebenen Duodenalatresie.

1. *Vom Duodenum fehlt das Stück zwischen Einmündung des dorsalen und ventralen Pankreasganges vollständig.*

2. *Horizontaler Duodenalschenkel endet blind 2 cm vom Pylorus entfernt.*

3. Absteigender Duodenalschenkel endet ebenfalls blind oberhalb der Papilla.

4. Zwischen den Enden Pankreasgewebe in Lappenform.

5. Pankreas, durchzogen von reichverzweigtem Gang, welcher als *persistenter Ductus pancreaticus dorsalis* anzusprechen ist. Er steht in *offener Verbindung mit dem Ductus pancreaticus ventralis,* dessen Mündung in das Duodenum einwandfrei nachzuweisen ist und der durch besonders reiche Verzweigungen und Ausbuchtungen gekennzeichnet ist. Die Mündung des Ductus pancreatus dorsalis scheint nur in einer kleinen Öffnung zu bestehen. Mit Sicherheit werden Drüsenlichtung und verzweigte Ausführungsgänge in der Wandmuskulatur des horizontalen Duodenalblindsackes nachgewiesen.

6. Als Ursache dieser Atrophie kommen *Wachstumsstörungen* des Duodenums und Störung des normalen Drehungsmechanismus in Betracht. Bekanntlich beginnen diese Entwicklungsvorgänge schon sehr frühzeitig bei einer Embryonallänge von 5 bis ungefähr 13 mm. Der Zeitpunkt dieser Entwicklungsstörung ist in die ersten Fetalwochen zu legen. Wenn wir die von *Anders* angenommenen mechanischen Ursachen hier anwenden, dann stellen wir uns vor, daß das Duodenum an der Stelle der Aussprossung der dorsalen Pankreasanlage durch Störung seiner Drehung abgeschnürt wurde. Dafür können wir als Beweis die wechselnde Verlaufsform der glatten Muskelfasern, die Lücken in

der Wandmuskulatur des Duodenums anführen. Pathologisches Wachstum des Mesenchyms zwischen beiden Duodenalblindsäcken mit späterer Entwicklung von Pankreasgewebe in ihm, vervollständigen unsere Vorstellung von dem Entstehungsmechanismus dieser Mißbildungen.

Literatur.

Anders: Verh. dtsch. path. Ges. **19** (1923). — Mißbildungsliteratur 1914 bis 1921. Zbl. Path. **34** (1923/24). — Erg. Anat. **26** (1925). — *Bauer:* Zbl. Path. **1932**, 63. — *Bodon:* Virchows Arch. **278** (1930). — *Broman:* Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. — *Franconi:* Virchows Arch. **229** (1921). — *Forssner:* Anat. H. **34** (1907). — Zbl. Chir. **1913**, 6. — *Henke-Lubarsch:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4. — *Hennes, Paula:* Virchows Arch. **270** (1929). — *Karpa:* Virchows Arch. **185** (1906). — *Katz:* Virchows Arch. **278** (1930). — *Kermauner:* Virchows Arch. **207** (1912). — *Kreuter:* Habil.schr. Erlangen 1905. — *Kuliga:* Beitr. path. Anat. **33** (1903). — *Küttner:* Virchows Arch. **54** (1872). — *Lauche:* Virchows Arch. **252** (1924). — *Meusburger:* Virchows Arch. **199**. — *Nahrath:* Virchows Arch. **273**. — *Neubert:* Roux' Arch. **111** (1927). — *Schnitzler:* Beitr. klin. Chir. **36** (1902). — *Smetana:* Beitr. path. Anat. **80** (1928). — *Tandler:* Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenums in frühen Embryonalstadien. Morphologisches Lehrbuch, Bd. 29. — *Vogt:* Anat. Anz. **53**, Erg.-H.

Pathologisches Institut des Städt. Krankenhauses
München-Schwabing.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. *de Rudder*].)

Zur Frage des „Aufzuchtwertes", besonders der geistigen Entwicklung Unreifgeborener unter 1700 g Geburtsgewicht.

Von

K. Baedorf.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 7. August 1937.)

In einer Zeit knappen Bevölkerungsnachwuchses ist die Erhaltung jedes „lebenswerten Lebens" über das Interesse der Einzelfamilie hinaus ein Problem des Gesamtvolkes. Unter diesem Gesichtspunkte hat sich die Kinderheilkunde seit Jahren mit Fragen der Aufzucht Unreifgeborener eingehend beschäftigt. Aber auch die unmittelbar sich anschließende und ebenfalls die Gesamtheit angehende *Frage nach dem Aufzuchtwerte* solcher Kinder wurde oft gestellt. Die Beantwortung dieser Frage entscheidet ja darüber, ob der Erfolg die aufgewandte Mühe wirklich lohnt. Neben dieser aufgewandten Mühe muß man ja auch bedenken, daß die Aufzucht für Eltern sowohl wie für die Allgemeinheit eine merkbare wirtschaftliche Belastung darstellt.

Sucht man Antworten zu dieser Frage auf Grund der Literatur, so fällt sofort eine Lücke auf. Zwar existiert eine große Zahl von Mitteilungen darüber, welcher Prozentsatz Unreifgeborener die Anstalt lebend verlassen hat und in welchem Zustande diese Kinder entlassen wurden. Nachuntersuchungen im etwas späteren Lebensalter werden schon sehr viel seltener. Diese beschränken sich dann aber vorwiegend auf körperliche Entwicklung und eventuell feststellbare körperliche Mängel, die geistige Entwicklung wird dagegen meist nur ganz kurz gekennzeichnet. Die geistige Entwicklungsfähigkeit stellt aber gerade für die Frage einer Bewährung im späteren Leben eine grundlegende Forderung neben körperlicher Gesundheit dar und muß für den Aufzuchtwert entscheidend mitsprechen.

Bisherige Nachuntersuchungen erstreckten sich nun aber bis auf wenige Ausnahmen besonders auf das Kleinkindesalter, also eine Altersstufe, in der nennenswerte Anforderungen an die geistige Entwicklung noch nicht gestellt werden, mancherlei Ausfallserscheinungen oder Unzulänglichkeiten also auch noch verborgen bleiben konnten. Außerdem beziehen sich solche Nachuntersuchungen zumeist auf „Unreife überhaupt", also im allgemeinen auf Kinder unter 2500 g Geburtsgewicht. Es ist ohne weiteres anzunehmen, daß der Aufzuchtwert der „Größeren", also auch Reiferen unter dieser Gruppe von Kindern ein höherer ist als unter den „Kleineren". Mit anderen Worten: das *Gesamtergebnis*

kann *entscheidend davon beeinflußt* werden, *ob sich unter den Nachgeprüften vorwiegend Kinder befinden, die den „Reif"geborenen schon ziemlich nahekommen*, und gerade dies ist in den mitgeteilten Befunden fast durchweg der Fall.

Wir stellten uns die Aufgabe, diese Lücke auszufüllen, d. h.:

1. Es sollten *Unreifgeborene* untersucht werden, die sich möglichst schon *im Schulalter* befinden, bei denen also die Schulleistung und ein erreichter oder zu fordernder höherer Grad geistiger Entwicklung einen möglichst zuverlässigen Maßstab für den Aufzuchtwert liefern.

2. Es sollten *für die Bewertung alle jene ausscheiden, welche den Reifgeborenen noch ziemlich nahestehen*, bei denen also von vornherein ein ziemlich hoher Aufzuchtwert anzunehmen war.

Wer an solche Untersuchungen herangeht, wird rasch merken, daß diese Anforderungen aus mancherlei äußeren Gründen, auf die ich weiter unten noch zu sprechen komme, nur sehr schwer zu erfüllen sind und man sich mit jedenfalls viel kleineren Zahlen zufriedengeben muß, als man ursprünglich gedacht hatte. Das mag auch der Grund dafür sein, daß mit den genannten *beiden* Einschränkungen noch nicht viele Untersuchungen vorliegen.

Ursprünglich war beabsichtigt, nur Unreife bis zu einem Höchstgewicht von 1500 g zur Untersuchung heranzuziehen. Da jedoch die primäre Mortalität (d. h. die Mortalität in den ersten 3 Lebensmonaten) der Unreifen bis und unter 1500 g sehr groß ist, wären zu wenig Fälle zur Verfügung gewesen; wir rückten daher die *Grenze* der nach Möglichkeit nachzuuntersuchenden Kinder auf *1700 g Geburtsgewicht* hinauf.

Das Material, das zur Verfügung stand, setzt sich aus den Geburtsjahrgängen 1919/20 bis 1928/29 zusammen. Es umfaßt, um größere Möglichkeiten zur Beurteilung der geistigen Fähigkeiten zu haben, mit Ausnahme eines Kindes von $5^{10}/_{12}$ Jahren nur Kinder über 6 Jahre, die bereits schon die Schule, eventuell sogar schon die Berufsschule besuchen.

Die Mehrzahl der kleinen Unreifgeborenen lieferten uns die Entbindungsanstalten, in der Hauptsache die Frankfurter Univ.-Frauenklinik, zum kleineren Teil stammen sie aus der hausärztlichen Praxis. Die Unreifgeborenen kamen mit wenigen Ausnahmen bereits am ersten Lebenstage in unsere Behandlung, so daß an Hand der Krankenblätter ziemlich genaue Angaben über die Entwicklung in den ersten Lebenswochen zu erheben waren und eine mangelnde geistige Entwicklung, die durch ein Geburtstrauma in Form einer intrakraniellen Schädigung bedingt war, besonders berücksichtigt werden konnte.

Die später mitgeteilten Fälle entstammen insgesamt *434 Unreifgeborenen unter 1700 g*. Davon starben in den ersten Lebenswochen 336 Fälle.

Von diesen kamen nach den Sektionsbefunden 182 an „Debilitas vitae", 58 an Bronchopneumonie, 81 an intrakraniellen Blutungen ad exitum. Bei den übrigen 15 Fällen war entweder die Sektion verweigert, oder sie starben infolge Nierenmißbildung, Ileus, Lues und Meningitis.

Die *restlichen 98 Fälle* waren seinerzeit nach einigen Monaten gesund entlassen worden. Es wurde nun versucht, von diesen Fällen eine möglichst große Zahl zur Nachuntersuchung zu erreichen. Das gelang bei insgesamt 25 Fällen; für diese

erfolgte keinerlei bewußte Auslese. Dazu kamen 2 Kinder, welche wegen irgendeiner akuten Krankheit in die Klinik aufgenommen worden waren und bei denen das Unreifgeborensein anamnestisch angegeben worden war (wobei diese Angaben möglichst aus Aufzeichnungen der Entbindungsanstalt überprüft wurden). Diese äußerlich ungünstigen Ergebnisse waren vor allem durch die Art des Materiales bedingt. Von den 98 Fällen stammten nur 3 aus ländlichem Milieu, alle anderen waren Großstadtkinder. Da in einer Stadtbevölkerung die Wohnungen sehr oft gewechselt werden, war die Auffindung der einzelnen Familien durch die Wohnungsänderung oft recht erschwert. Die Namen und damit die Adressen auf dem Einwohnermeldeamt zu erfahren, war teilweise nicht möglich, da 45 Kinder unehelich waren, die Mütter inzwischen geheiratet und die Kinder den Namen des Vaters angenommen hatten. Die Namen der unehelichen Kinder, die die Namen nicht gewechselt hatten, wurden versucht durch die Jugendämter zu ermitteln. Hierbei zeigte sich, daß 3 der Kinder im Alter von 7—11 Jahren gestorben waren, die noch lebenden waren teilweise in Heimen und Landstellen untergebracht, die zuweit entfernt waren, um die Kinder kommen zu lassen oder um selbst zur Untersuchung hinzufahren.

Daß Nachuntersuchungen von Unreifgeborenen immer große Schwierigkeiten machen, geht auch aus den Arbeiten anderer Untersucher hervor. *Steinforth* konnte von 251 Frühgeburten aller Geburtsgewichte über 6 Jahre nur 14, *Keller* von 510 nur 7 über 7 Jahre, *Wall* von 691 nur 35 über 6 Jahre alte ermitteln und *Siedentopf* gibt sogar in seiner Arbeit an, daß er über Frühgeburten unter 1500 g überhaupt keine Angaben machen kann, da alle inzwischen gestorben waren.

Unter den 27 Frühgeburten, die zur Untersuchung kamen, waren 2 Zwillingspaare. 18 Kinder waren ehelich und 9 unehelich. Die Ursache der Frühgeburt war bei 20 Fällen unbekannt, in den übrigen 7 Fällen durch Eklampsie oder Präeklampsie bedingt.

Keine der Mütter war älter als 30 Jahre, die jüngste Mutter war 21 Jahre alt.

Körperlich berücksichtigt wurde das *Somatogramm*. Die von uns gefundenen Werte wurden mit den von *Schlesinger* zusammengestellten „Normalwerten" der einzelnen Altersklassen. Die Ergebnisse sind aus der unten angeführten graphischen Darstellung ersichtlich.

Wie aus den Kurven zu entnehmen, kann bereits *im Schulalter von einer körperlichen Unterentwicklung Unreifgeborener nicht mehr die Rede* sein. Das Gewicht und die Größe entsprechen unter Berücksichtigung der normalen Schwankungsbreite vollkommen den von *Schlesinger* angegebenen Durchschnittskurven der Kinder. Weiter ist aus den Kurven ersichtlich, daß die Gewichts- und Größenunterschiede in bezug auf die *Schlesinger*schen Werte immer parallel gehen, d. h. die Kinder, die größer und kleiner sind als es dem Durchschnitt entspricht, sind auch gleichzeitig schwerer oder leichter. Es stimmt das völlig überein mit den bekannten Ergebnissen früherer Untersucher (*Yllpö* u. a.).

Die *körperliche* einschließlich *neurologische* Untersuchung durch mich erstreckte sich auf das in einer poliklinischen Sprechstunde übliche. *Körperliche Krankheiten wurden außer bei Fall 1 bei keinem der Kinder festgestellt.*

Besonderes Gewicht wurde auf die *Beurteilung der geistigen Entwicklung* der Kinder gelegt.

Die eigentliche *Intelligenzprüfung* wurde nach der *Methode von Simon-Binet-Bobertag* vorgenommen, und zwar wurde der Intelligenzquotient berechnet, d. h. das Verhältnis von Intelligenzalter zu Lebensalter. Unter Intelligenzalter verversteht man dabei „die Altersstufe, auf der die betreffenden Teste der Leistungsfähigkeit normaler Kinder entsprechen würden“. Nach *Binet-Simon* bedeutet ein Intelligenzquotient von 0,99—0,85 nicht schwachsinnig, von 0,84—0,80 fraglich debil, von 0,79—0,70 debil, und von 0,69—0,60 imbezill.

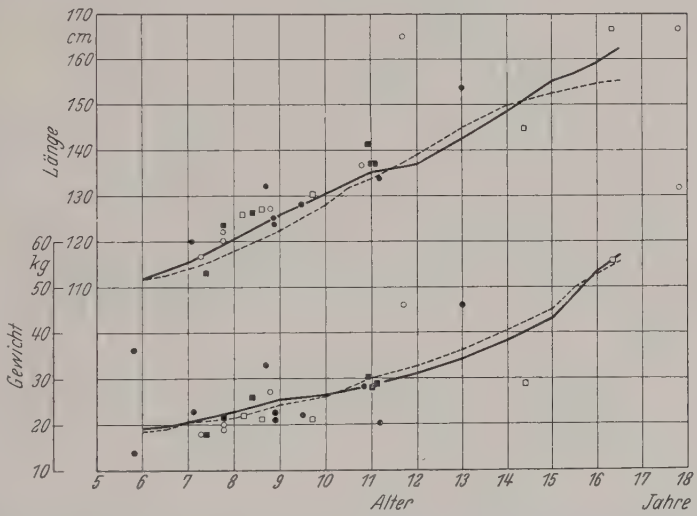


Abb. 1. Die oberen Kurven stellen die *Schlesinger*schen Durchschnittswerte für die Längendurchschnitte von —— Knaben und - - - - Mädchen im Schulalter dar. Die unteren Kurven stellen die *Schlesinger*schen „Normalkurven“ für die Durchschnittsgewichte der Knaben und Mädchen dar. Die Quadrate und Kreise entsprechen den Zahlen für Größe und Gewicht der untersuchten Unreifen (weibliche und männliche), und zwar: ■ ♂ mit 1000—1500 g Geburtsgewicht, ● ♀ mit 1000—1500 g Geburtsgewicht, □ ♂ mit 1500 bis 1700 g Geburtsgewicht, ○ ♀ mit 1500—1700 g Geburtsgewicht.

Zur Beurteilung der Intelligenz wurde jedoch nicht nur dieser Intelligenzquotient verwandt, sondern auch die Ergebnisse, der durch die Intelligenzprüfung gewissermaßen „provozierten Beobachtungsgelegenheiten“ bewertet. Es gelang so neben der eigentlichen Prüfung des Wissens, daß sich die Kinder durch die Schule und durch eigene Erfahrung angeeignet hatten, auch noch einen *Überblick und Eindruck über die Schnelligkeit des Reagierens, der Konzentration, Ausdauer und Aufmerksamkeit* zu bekommen. Zur exakteren Deutung der geistigen Entwicklung wurden außerdem noch die *mündlichen Angaben der Eltern und die schriftlichen der Schullehrer* herangezogen. Den Lehrern wurden *Fragebögen* von uns zugeschickt, an Hand derer sie uns Angaben *über die Schulleistungen, geistige Entwicklung, Auffassungsgabe, Aufmerksamkeit und Konzentration* der Kinder machten. Eine *Beurteilung des Milieus* und des Intelligenzgrades der Eltern war ungefähr durch die Angaben der Schullehrer, die die Eltern ja meistens kannten, aus dem Beruf des Vaters, durch den Eindruck, den die Eltern, die zur Untersuchung der Kinder mitkamen, möglich.

In den folgenden Ausführungen werden die Untersuchungsergebnisse über die *Kinder* nach den Geburtsjahrgängen, d. h. etwa *nach dem bei der Untersuchung erreichten Lebensalter geordnet.* Die hinter dem Geburtsjahrgang angegebene Nummer ist die Nummer des Krankenblattes.

Fall 1. Margot H. (1935/36, Nr. 869) $5^{10}/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1250 g.* Anläßlich einer Aufnahme im Februar 1936 wegen einer *exsudativen tuberkulösen Pleuritis* zur Untersuchung gekommen. Die *Mutter* des Kindes ist *Hausangestellte,* sie machte einen normal intelligenten, gepflegten Eindruck. H. hat bis jetzt noch keine Kinderkrankheiten durchgemacht, soll eine leichte Rachitis gehabt haben. Ist an einem Leistenbruch mit 3 Jahren operiert worden, hat sich sonst normal entwickelt. Mit einem Jahr Laufen gelernt. Der Mutter ist an dem Kinde bis zum Ausbruch der jetzigen Erkrankung nichts Besonderes aufgefallen. Es soll sich genau so wie andere Kinder körperlich und geistig entwickelt haben.

Ihrem Körperbau nach gehörte H. zu den asthenischen Konstitutionstypen. Sie machte zuerst einen etwas scheuen, ängstlichen Eindruck. *Intelligenzquotient* (I. Q.) = *0,95.* Sie beantwortete sehr nett und konzentriert alle altersentsprechenden Fragen. Während der sich auf Monate erstreckenden klinischen Behandlung machte sie auch auf die Abteilungsschwestern in geistiger Hinsicht einen vollkommen altersgemäßen Eindruck.

Fall 2. Hans Albert Schl. (1928/29, Nr. 1059). *7 Jahre alt, Geburtsgewicht 1350 g.* In den ersten 3 Lebensmonaten in klinischer Behandlung als Frühgeburt. Damals außer einen leichten Nystagmus in den ersten Lebenstagen keine Zeichen eines Geburtstraumas.

Außer Masern bis jetzt noch keine Krankheiten durchgemacht. Stammt aus *Arbeitermilieu.* Pyknischer Habitus, soll nach Angaben des Vaters „*sehr nervös*" und „*zappelig*" sein und dauernd hin und her rennen. Im Basteln und Bauen soll er recht geschickt sein und viel Freude daran haben. Seine *Schulleistungen* sind nach Angaben des Vaters *mäßig.* Er soll schwer und ungern lernen. *I.Q. = 0,98.* Schwierigkeiten bei der Lösung der einzelnen Testfragen bestanden im allgemeinen nicht, jedoch bei Fragen, die größere kombinatorische Merkfähigkeiten verlangten, wie z. B. Deutung von Bildern, sinnrichtiges Nachsprechen, Wiedergabe von Gelesenem mußte dauernd wieder zu exakten und schnellen Lösungen der Teste aufgefordert werden. Doch hatte man bei den langsamen und teilweise unexakten Lösungen den Eindruck, daß sie nicht durch Intelligenzmangel, sondern durch *mangelnde Konzentration,* Unaufmerksamkeit und leichte Ermüdbarkeit bedingt waren. Praktische Aufgaben, die keine großen Denkleistungen erforderten, wie Geld abzählen, kleine Aufträge ausführen, wurden prompt gelöst.

Nach *Angaben des Lehrers* gehörte Schl. zu den *schlechtesten Schülern.* Seine Auffassungsfähigkeit soll genügend sein. Er soll jedoch vollkommen unfähig sein, sich zu konzentrieren, fortwährend etwas anderes treiben und ein dauernder Störungsherd sein. Es wird deshalb erwogen, ihn in die Hilfsschule umzuschulen.

Fall 3. Jutta L. (1929/30, Nr. 401) (Krankenblatt fehlt). *7 Jahre alt, Geburtsgewicht 1250 g.* Bis etwa zum 3. Lebensmonat im Krankenhause gewesen. Der *Vater* ist *Chemiker.* Der Mutter ist nicht bekannt, daß kurz nach der Geburt irgendwelche Komplikationen bestanden. Lispelt etwas, hat noch keine Kinderkrankheiten durchgemacht, ist nicht oft erkältet gewesen, erzieherisch der Mutter nie große Schwierigkeiten gemacht. Mit einem Jahr laufen gelernt, sich gut entwickelt, soll gerne in die Schule gehen und besonders gerne *rechnen.* Dem Konstitutionstyp nach pyknisch. *I.Q. = 1,* Kind machte bei der Intelligenzprüfung einen recht „fix und fertigen Eindruck". Prompt wurden alle altersentsprechenden Fragen sowohl die mehr praktischen wie auch die theoretischen gelöst.

Angaben von seiten des Klassenlehrers über die Intelligenz des Kindes fehlen.

Fall 4. Herbert T. (1928/29, Nr. 242). $7^1/_2$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1160 g.* Keine Zeichen eines Geburtstraumas nachweisbar. Bis zum 3. Lebensmonat in stationärer Behandlung gewesen.

Vater Schriftsetzer. Nach Angaben der Mutter soll sich T. gut entwickelt haben, aber in allem etwas später als andere Kinder. Laufen gelernt hat er mit 17 Monaten. Die ersten Zähne mit 7—8 Monaten bekommen. Als Kleinkind Masern und Keuchhusten durchgemacht. Sonst nicht besonders oft krank gewesen, auch keine besondere Neigung zu Erkältungskrankheiten. In seinem *Wesen* soll er *sehr unruhig und zappelig* sein, viel „Faxen“ machen und ein sehr wilder Junge sein. In die Schule geht er leidlich gerne, in seinen Schulleistungen ist er genügend. Für praktische Arbeiten soll er viel Geschick haben, er baut sich selbst Flieger. Auch andere praktische Arbeiten, wie z. B. Einkäufe für die Mutter, soll er recht geschickt erledigen.

Dem Habitus nach gehört er zu den asthenischen *Typen. I.Q. = 1.* Die altersentsprechenden Aufgaben wurden bei der Intelligenzprüfung alle gelöst. Das Tempo der Lösungen war etwas langsam, infolge einer mangelnden Konzentration. Vollkommen exakt war die Lösung der Teste nur, wenn die Aufmerksamkeit dauernd wieder von neuem angeregt wurde. Am Ende der Prüfung war eine *deutliche Ermüdung* festzustellen.

Nach *Angaben des Klassenlehrers* gehört T. zu den *mittleren Schülern*, und zwar nach Ansicht des Lehrers sowohl seiner Veranlagung als auch seiner Leistung nach. Seine *Auffassungsfähigkeit* soll den Schulanforderungen *voll* und *ganz genügen.* Doch soll er einer Sache selten eine längere Zeit seine Aufmerksamkeit zuwenden können, da er sich sehr *leicht ablenken* läßt und *keine Minute ruhig sitzen* kann. Mahnungen und Zurechtweisungen sollen zur Erhöhung der Aufmerksamkeit nur sehr wenig beitragen.

Fall 5. Friedrich Sch. (1928/29, Nr. 397). *8 Jahre alt, Geburtsgewicht 1670 g.* In den ersten Lebenstagen asphyktische Anfälle und leichte Zuckungen der Extremitäten. Bis Ende des 5. Lebensmonates in klinischer Behandlung geblieben. Sich ab 2. Lebensmonat gut und stetig entwickelt. Stammt aus *Arbeitermilieu.* Die Mutter machte einen normal entwickelten Eindruck. Außer einem Schlüsselbeinbruch und Keuchhusten war Kind nie krank gewesen. *Besondere Schwierigkeiten* hat er der Mutter *nie* gemacht. In der Schule soll er ein *mittlerer Schüler* sein. Gerne gelernt habe er noch nie. Die Intelligenzprüfung des Jungen, der mehr einen pyknischen Habitus aufwies, ergab einen *I.Q. von 1.* Es machte jedoch erhebliche *Schwierigkeiten,* ihn auf die einzelnen Fragen *zu konzentrieren,* so daß die Reaktionszeit zwischen Frage und Antwort oft recht lang war. Praktische Aufgaben, die mehr mechanische Arbeit verlangten als Denkleistungen, wurden wesentlich rascher gelöst.

Nach *Angaben des Klassenlehrers* gehört Sch. zu den *schwächsten* Schülern. Seine Auffassungsfähigkeit soll gering sein, er soll sehr *leicht ablenkbar* und *unruhig sein* sein.

Fall 6. Liesclotte B. Zwillingskind (1928/29, Nr. 67). $7^{10}/_{12}$ *Jahre alt, Geburtsgewicht 1530 g.* Leichter *asphyktischer Anfall* am ersten Lebenstag, der sich aber nicht wiederholte. In stationärer Behandlung bis zum 4. Lebensmonat. Während des Klinikaufenthaltes Rhinitis, Bronchitis und Dyspepsie durchgemacht. Der *Vater* ist *Arbeiter* in einem Wasserwerk. Nach Angaben der Mutter soll Kind außer Mundfäule und Masern keine besonderen Krankheiten durchgemacht haben. Die ersten Zähne habe es mit 6—7 Monaten bekommen, Laufengelernt mit $1^1/_4$ Jahren. Soll sehr nervös und zappelig sein, leicht weinen und sich leicht fürchten. In der Schule gehört es zu den *mittleren Schülerinnen,* auswendiglernen fällt ihm schwer. Dem Habitus nach gehört L. B. zu den asthenischen Konstitutionstypen. *I.Q. = 1.* Die Reaktionszeit zwischen Frage und Antwort war oft erheblich lang, infolge einer *mangelnden Konzentration.* Kind rutschte dauernd auf seinem Stuhl herum

und schielte nach der Mutter, die ihm die Lösungen vorsagen sollte. Die Merkfähigkeit war mäßig, Zusammensetzspiele, die dem Alter entsprachen, aber größere kombinatorische Fähigkeiten verlangten, wurden nicht gelöst.

Nach den *Angaben der Lehrerin* soll L. *knapp mittelmäßig begabt* sein. An Aufmerksamkeit und Fleiß soll es nicht fehlen. Im Denken und Schlüsseziehen, soll sie jedoch unter dem Durchschnitt sein.

Fall 7. Margot B. Zwillingsgeschwister von Fall 6 (1928/29, Nr. unbekannt). $7^{10}/_{12}$ *Jahre alt, Gewicht 1700 g.* Nach 10 Tagen mit der Mutter nach Hause gekommen. Asthenischer Habitus. Soll im Wesen der Zwillingsschwester sehr ähneln und gerade so, wie sie ein sehr großer „*Zappelphilipp*" sein. In der Schule soll sie dieselben Leistungen aufweisen, wie die Schwester. *I.Q.* = *1.* In ihrem Verhalten war sie bei der Intelligenzprüfung ihrer Schwester sehr ähnlich, konnte sich auch nur sehr schwer konzentrieren. Das Wiederholen von Zahlenreihen und das Nacherzählen von kleinen Geschichten fiel ihr sehr schwer.

Die Angaben der Lehrerin stimmen mit den Angaben über die Zwillingsschwester vollkommen überein.

Fall 8. Irmgard H. (1928/29, Nr. 521) $7^{4}/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1520 g.* Keine Zeichen eines Geburtstraumas nachweisbar. Hat sich während des Klinikaufenthaltes bis zum 3. Lebensmonat komplikationslos entwickelt und keine besonderen Krankheiten durchgemacht. Mit 9 Monaten die ersten Zähne bekommen, mit $^{5}/_{4}$ Jahren laufen und mit 14 Monaten sprechen gelernt. Soll zu Hause immer *sehr aufgeregt* und *zappelig* sein, schlecht essen und oft und leicht erbrechen. Die Mutter meinte lachend, daß „sie so zappelig sei, daß sie mal am besten Seiltänzerin im Zirkus werde". In der *Schule* soll sie *mittelmäßig* sein. Sie gehört zu den asthenischen Konstitutionstypen. *I.Q.* = *1.* Prompt wurden alle Fragen beantwortet. Zum Schluß der Prüfung wurden jedoch die Fragen zur Beurteilung der Merkfähigkeit schlecht oder gar nicht beantwortet, was im Hinblick auf die prompte Beantwortung der anfangs gestellten Fragen als ein deutlicher Beweis für eine *erhöhte Ermüdbarkeit* zu verwerten war. Nach den *Angaben des Klassenlehrers* gehört H. *zu den besten Schülerinnen.* Ihre Auffassungsfähigkeit soll weniger schnell als gründlich sein, sie sei ruhig und konzentriert, aber leichter ermüdbar als der Durchschnitt der Klasse.

Fall 9. Karl St. (1927/28, Nr. 417). $8^{9}/_{12}$ *Jahre alt Geburtsgewicht 1520 g.* Keine Zeichen eines Geburtstraumas nachweisbar gewesen. War bis zum Anfang des 3. Lebensmonates in der Klinik. Außer einer leichten Otitis med. purulenta keinerlei Erkrankungen durchgemacht. Junge von asthenischem Habitus. Stammt aus *Arbeitermilieu.* Soll nicht oft krank gewesen sein. Einmal eine schwere Halsentzündung durchgemacht. Mit 8 Monaten die ersten Zähne bekommen, laufen gelernt mit 18 Monaten und Sprechen mit 12 Monaten. Soll nach Angaben der Mutter ein „immer lustiger, aber sehr nervöser Bursche" sein, einen „nervösen Magen haben und öfters Erbrechen". Sonst sei er ein „richtiger Kasper". In der *Schule* soll er *gut* mitkommen und lauter Zweier haben außer Turnen und im Schreiben. In den beiden letzten Fächern hat er eine Drei. *I.Q.* = *1,0.* Sämtliche Fragen wurden ohne Schwierigkeiten prompt gehört.

Nähere Angaben von seiten des Schullehrers fehlen, da Mutter ausdrücklich wünschte, daß sich über den Jungen nicht erkundigt würde.

Fall 10. August E. (1927/28, Nr. 846). $8^{1}/_{4}$ *Jahre alt, Geburtsgewicht 1050 g. Angeborener Katarakt* beiderseits. In den ersten 3 Lebenswochen leichte Zuckungen am ganzen Körper gehabt, sich dann aber bis zur Entlassung aus der Klinik im 5. Lebensmonat gut und komplikationslos entwickelt. Da sich die Eltern nicht um das Kind kümmern, ist Kind seit der Entlassung im 5. Lebensmonat aus der Klinik *in Einzelpflege* untergebracht. Nähere Angaben über die Eltern des Kindes kann die Pflegemutter nicht machen. Wann E. die ersten Zähne bekommen hat.

konnte ebenfalls nicht angegeben werden, Laufen und Sprechen soll er zwischen 1.—2. Lebensjahr gelernt haben.

Ist *bei einer Arbeiterfamilie* untergebracht. Habitus pyknisch. Die Pflegemutter gibt an, daß er nicht besonders oft krank war, aber beim Lernen sehr große Schwierigkeiten mache. Allein könne er überhaupt nicht lernen, sie oder der Pflegevater müßten immer mit ihm lernen. Eine besonders starke Nervosität ist der Pflegemutter bei ihm nicht aufgefallen.

I.Q. = 0,68 = inbezill. Einigermaßen gelöst wurden von ihm nur die Testfragen für das 3., 4. und 5. Lebensjahr. Schon bei den Fragen für das 6. und 7. Lebensalter versagte er vollkommen. Es gelang dem $8^1/_4$jährigen Jungen nicht nach einer Vorlage aus 2 Dreiecken ein Rechteck zusammenzusetzen. Sämtliche Teste, die eine selbständige Denkleistung erforderten, wurden nicht gelöst. *Sehr lang* waren die *Reaktionszeiten* zwischen Frage und Antwort. Bei ihm hatte man nicht den Eindruck, daß durch eine besondere Ermüdbarkeit ein Intelligenzmangel vorgetäuscht wurde, sondern daß es sich bei ihm wirklich um eine mangelnde Intelligenz handelte. Dabei wurde selbstverständlich berücksichtigt, daß auch noch die *hochgradige Schädigung der Sehfunktion* zu einer nur mäßigen Entwicklung der an und für sich geringen Geistesgaben führte. Doch auch ohne die Augenerkrankung wäre E. nicht als normal intelligent zu bezeichnen gewesen, denn selbst auf *taktilem Gebiete*, wo doch gerade der schlecht Sehende oft erstaunliche Fähigkeiten entwickelt, waren bei dem Jungen *nur grobe Versager* zu beobachten. Ein 50-Pfennigstück konnte er nicht von 1 Mark unterscheiden usw.

Die Angaben der Lehrerin über ihn fehlen aus unbekannten Gründen. Er besucht nach Angaben der Pflegemutter die *normale Volksschule*, da es in dem kleinen Orte, in dem er wohnt, *keine Hilfsschule gibt*.

Fall 11. Erna Sch. (1927/28, Nr. 662). *$8^1/_2$ Jahre alt, Geburtsgewicht 1520 g.* In den ersten Lebenstagen bestanden leichte Krämpfe. Sonst während des $2^1/_2$ Monate langen Klinikaufenthaltes komplikationslos gediehen und sich gut entwickelt. Stammt aus *Arbeitermilieu* und ist ein gut entwickeltes Mädel von pyknischem Habitus. Den Angaben des Vaters nach soll sie bis jetzt keine besondere Mühe in der Aufzucht gemacht haben. Als Kleinkind habe sie Masern durchgemacht und jetzt neige sie öfters zu Erkältungskrankheiten. Sie *soll alles leicht begreifen* und *ein gutes Schulzeugnis* haben. Eine besonders starke Nervosität ist dem Vater nicht an ihr aufgefallen. *I.Q. = 1.*

Sämtliche *Fragen* wurden *prompt* von ihr *gelöst*. Eine *besondere Unruhe* oder Zappeligkeit konnte bei ihr *nicht festgestellt* werden.

Nach *Angaben des Klassenlehrers* gehört Sch. zu den *mittleren Schülern*. Ihre Auffassungsfähigkeit soll „langsam bei leicht ablenkbarer Konzentration sein". Nach anfänglich schwachen Leistungen im 1. Schuljahr soll „zur Zeit eine langsam steigende Entwicklung in geistiger Hinsicht festzustellen sein".

Fall 12. Ilse Kr. (1927/28, Nr. 144). *1. Zwillingskind $8^{11}/_{12}$ Jahre alt. Geburtsgewicht 1500 g.* Im Alter von 5 Lebenswochen wegen Ernährungsschwierigkeiten eingeliefert worden. Geburt normal. Krämpfe oder asphyktische Anfälle bestanden nicht. Bis zum Anfang des 4. Lebensmonates in der Klinik geblieben und sich dort komplikationslos entwickelt. Stammt aus *mittleren Beamtenmilieu*. Nach Angabe der Mutter soll sie sich *genau so wie andere Kinder entwickelt* haben und nicht besonders oft krank gewesen sein. Erste Zähne mit 8 Monaten, laufen und sprechen gelernt ungefähr mit $1^1/_2$ Jahren. Asthenischer Habitus. In der Schule gut mitgekommen, im Rechnen etwas langsam. In ihrem Wesen soll sie jedoch sehr unruhig und zappelig sein „ein richtiger Kasper, der den ganzen Tag lacht und herumgalert". Sie soll alles sehr leicht nehmen und etwas flatterhaft sein. *I.Q. = 1. Alle Fragen* wurden, wenn auch teilweise *etwas unexakt, gelöst*. Die Lösung der leichten Verstandesfragen machte jedoch schon Schwierigkeiten, und zwar

hauptsächlich, weil K. sich von allem sehr *leicht ablenken* ließ und nicht genügend konzentrierte.

Den *Angaben der Klassenlehrerin* nach soll K. etwas *langsam im Begreifen* sein, sie sei nicht sehr gewissenhaft, ließe sich *leicht ablenken* und sei *sehr unruhig*. Das Einmaleins zu begreifen soll ihr besonders schwer fallen. Sie gehört zu den *mittleren Schülerinnen*.

Fall 13. Ursula K. $8^{11}/_{12}$ *Jahre alt. 2. Zwillingsgeschwister* von Fall 12. Als Säugling nicht in stationärer Behandlung gewesen. *Geburtsgewicht 1500 g.* Von allem Anfang an kräftiger als die Zwillingsschwester, sich gut und komplikationslos entwickelt. Pyknischer Habitus. Hat der Mutter nie große Schwierigkeiten, gemacht. Mit 8 Monaten erste Zähne, laufen gelernt mit $1^1/_2$ Jahren, sprechen etwas früher gelernt als die Zwillingsschwester. In den *Schulleistungen* soll sie *genau so gut* sein *wie die Schwester*. Im Wesen jedoch *wesentlich ruhiger* und *bedächtiger*. Soll alles sehr schwer nehmen. Bevor sie etwas unternehme, überlege sie sich alles erst „10mal". *I.Q.* = *1.* U. konnte *alle Fragen,* auch die Verstandesfragen, die ihrem Alter entsprechen, aber von der Zwillingsschwester nicht beantwortet wurden, *lösen*. Die *Reaktionszeit* zwischen Frage und Antwort war meist *etwas länger* als bei der Schwester, dafür war aber auch die *Lösung* der Fragen *exakter*.

Die *Angaben der Lehrerin* stimmen mit den Angaben über die Zwillingsschwester überein. Nur soll Ursula *wesentlich gewissenhafter* und *konzentrierter* sein als Ilse.

Fall 14. Johanna B. (1927/28, Nr. 427). $8^1/_2$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1500 g.* Im Alter von 14 Tagen wegen Ernährungsschwierigkeiten zu Hause in die Klinik eingeliefert. Dort Absceß in der Leistenbeuge und Pemphigus neonatorum durchgemacht, sich sonst aber komplikationslos entwickelt. Entlassung mit $2^1/_2$ Lebensmonaten.

Ausgesprochen pyknischer Habitus. Stammt aus *Beamtenmilieu*. Bis jetzt Keuchhusten und Masern durchgemacht. Sie soll sehr *oft erkältet* sein und zu Bronchitiden und Furunkeln neigen. Wann sie die ersten Zähne bekommen hat, weiß die Mutter nicht mehr, Laufen und Sprechen hat sie mit ungefähr 15 Monaten gelernt. Die Mutter gibt an, daß sie *recht viel Last* mit ihr hat. Sie soll *sehr nervös* sein und *etwas stottern*. Früher soll sie nicht gestottert haben. *In der Schule* soll *sie zuerst sehr schlecht* gewesen sein, *jetzt* jedoch *besser* sein.

I.Q. = *1.* Obwohl alle altersentsprechenden Testfragen gelöst wurden, machte die *Prüfung erhebliche Schwierigkeiten* und dauerte ziemlich lange, da B. *unfähig* war sich *zu konzentrieren*. Dauernd rutschte sie auf ihrem Stuhl herum, schielte zur Mutter hinüber und sagte „oh, ich geniere mich so!" Man mußte sie immer erst längere Zeit auffordern und ihr gut zureden, bis sie die Fragen beantwortete. Ihre Merk- und Auffassungsfähigkeit war gering. *Gegen Schluß der Prüfung* war eine deutliche *Verlängerung der Reaktionszeit* festzustellen zwischen Frage und Antwort infolge einer starken Ermüdbarkeit. Nach *Angabe des Klassenlehrers* gehört B. zu den *schlechtesten Schülerinnen*. Ihre Auffassungsfähigkeit soll gering sein, sie soll sich nie auf eine Sache konzentrieren können, leicht ablenkbar und sehr unruhig sein.

Fall 15. Willi W. (1927/28, Nr. 537). $9^1/_2$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1600 g.* Bis zum 10. Lebensmonat in der Klinik gewesen. In den ersten Lebenstagen sehr schlecht getrunken. *Krämpfe oder Anfälle von blauer Asphyxie bestanden nicht.* Während der Krankenhausbehandlung Pemphigus, Otitis, Dyspepsie und Varizellen. Der *Vater* ist *Siedler*. Dem Habitus nach ist W. ein Astheniker. Der Mutter hat er nie besondere Schwierigkeiten gemacht, öfters krank war er nicht gewesen. Er soll ein recht *unruhiger Geist* sein und für das Lernen nicht viel übrig haben. Er ist bis jetzt einmal sitzen geblieben.

I.Q. – *1.* Ein wiederholtes Auffordern zur Lösung der Testfragen war jedoch nötig, die Merkfähigkeit war infolge *mangelnder Konzentration* gering und nahm

noch gegen Ende der Prüfung ab. Schwerere Verstandesfragen wurden nicht gelöst. *Praktische Aufgaben,* die keine großen Denkleistungen erforderten, jedoch *prompt gelöst.*

Nach *Angaben des Lehrers* gehört W. zu den *schlechtesten Schülern,* seine Auffassungsfähigkeit soll schwach sein. Er soll sich nur kurze Zeit und dann auch *nur sehr schwer konzentrieren* können. In der letzten Zeit soll er außerdem *sehr unruhig* sein und manchmal in der Stunde anfangen laut zu singen.

Fall 16. Herbert K. (1926/27, Nr. 299). $9^5/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1560 g.* Bis zum Anfang des 5. Lebensmonates in stationärer Behandlung gewesen. Soll sich während des Klinikaufenthaltes mit Ausnahme von einer Rhinitis und eines plötzlichen Kollapses unklarer Ätiologie im Anfang des 3. Lebensmonates komplikationslos entwickelt haben. Asthenischer Habitus. Der *Vater* ist *Stanzer.* Als Kind Diphtherie, Masern, Scharlach und Wasserblattern durchgemacht. Nach Angaben der Mutter soll er sehr empfindlich sein und sehr zu Erkältungskrankheiten neigen. In der *Schule kommt er eben gerade mit.* Das Lernen soll ihn sehr anstrengen und nervös machen. Er soll keine 5 Min. Ruhe halten können. Zeitpunkt der ersten Zähne unbekannt. Laufen und sprechen gelernt mit 13—14 Monaten.

I.Q. = 1. Ein Auffordern zur Antwort und raschen Lösung war wiederholt nötig. Die Merkfähigkeit war infolge *mangelnder Konzentration* gering. Eine sinnvolle Beschreibung etwas kompilizierter Darstellungen, die auf verschiedenen Bildern dargestellt waren, gelang ihm nicht.

Den *Angaben des Lehrers* nach gehört H. K. zu den *mittleren Schülern.* Seine Auffassungs- und Konzentrationsfähigkeit soll genügend sein. Er soll sich sehr *leicht ablenken* lassen, vor sich hinträumen und spielen und ein kleiner Störenfried in der Klasse sein.

Fall 17. Elisabeth H. (1926/27, Nr. 422). $9^6/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1400 g.* 11 Monate in stationärer Behandlung gewesen. Während der Behandlung grippale Infekte, Bronchitis und Pertussis durchgemacht.

Asthenischer Habitus. *Vater Hilfsarbeiter.* Außer Masern, Mumps und Wasserblattern keine besonderen Krankheiten durchgemacht. Die ersten Zähne mit 10 Monaten. Laufen gelernt mit 2 Jahren. Die Mutter hatte nie besondere Last mit ihr, außer einer leichten Nervosität ist der Mutter nichts Besonderes an ihr aufgefallen. In der *Schule* soll sie *gut mitkommen. I.Q. = 1.* Bei der Prüfung machte sie im Anfang einen *recht aufmerksamen Eindruck* und beantwortete prompt alle Fragen. Man sah ihr ordentlich an, wie eifrig sie bei der Sache war. *Gegen Ende der Prüfung* war jedoch infolge einer *gewissen Ermüdbarkeit* ihre Merkfähigkeit wesentlich herabgesetzt.

Den *Angaben der Klassenlehrerin* nach soll sie zu den *guten bis mittleren Schülerinnen* gehören und gut und rasch auffassen. Jedoch rasch ermüdbar sein und dann eine *starke äußere Unruhe* zeigen. Im Rechnen soll sie sich so stark konzentrieren, daß es auffällt.

Fall 18. Liselotte H. (1925/26). *11 Jahre* alt. *Geburtsgewicht 1120 g.* Zu Hause aufgezogen worden. Keine besonderen Krankheiten außer den Kinderkrankheiten durchgemacht. Zeitpunkt der ersten Zähne unbekannt. Mit 14 Monaten laufen gelernt.

Sie soll *sehr zappelig* sein, was auch den Schwestern auf der Station, wo sie wegen Diphtherie lag, auffiel. Das *Lernen* soll ihr schon *immer schwer gefallen sein.* Sie besucht eine *Hilfsschule.*

Zur Untersuchung anläßlich einer Diphtherie gekommen. Asthenischer Habitus. Die *Mutter* ist *Arbeiterin* und macht *keinen sehr intelligenten Eindruck. I.Q. = 0,84 = fraglich debil.* Ihre *Merkfähigkeit und Auffassungsfähigkeit* war *gering.* Fünfstellige Zahlen nachsprechen, Hauptpunkte von Vorgelesenem wiedergeben gelang ihr nicht. Beim Lösen schwererer Verstandesfragen versagte sie vollkommen.

Praktische Tätigkeiten, die keine größeren Denkleistungen verlangten, *wurden prompt ausgeführt.* An der ganzen Art und Weise wie die einzelnen Fragen beantwortet wurden, hatte man deutlich den Eindruck, daß die Fehlleistungen durch *mangelnde Intelligenz* und nicht nur durch Konzentrationsunfähigkeit und abnorme Ermüdbarkeit bedingt waren.

Ein *Bericht des Klassenlehrers fehlt,* da die Lehrer der Hilfsschüler „keine Auskunft über ihre Schüler geben dürfen".

Fall 19. Walter G. (1925/26, Nr. 190). *11 Jahre alt. Geburtsgewicht 1480 g.* Bis zum Ende des 2. Lebensmonates in stationärer Behandlung; in den 1. Lebenstagen zeitweise etwas verfallen ausgesehen, sich aber dann mit Ausnahme eines Pemphigus neon. komplikationslos entwickelt. Kein ausgesprochener Konstitutionstyp. Altersentsprechend groß und schwer. Als Kleinkind Masern, Diphtherie, Mumps, Wasserblattern und einen schuppenden Ausschlag durchgemacht. Die Mutter hatte nicht mehr Last mit ihm als mit den anderen rechtzeitig geborenen Geschwistern. Zeitpunkt der ersten Zähne unbekannt. Laufen gelernt mit $1^1/_2$ Jahren, sprechen mit 2 Jahren. Er soll *etwas verspielt, praktisch* aber *recht geschickt* sein. *Im Herumbasteln* soll er wesentlich mehr *Ausdauer* haben als z. B. sein rechtzeitig geborener Bruder. Eine besondere Nervosität ist der Mutter nicht an ihm aufgefallen. In der Schule soll er ein mittelmäßiger Schüler sein.

I.Q. = 1. Fast alle Fragen wurden prompt gelöst. Bei schwereren Verstandesfragen und Lösungen, die ein konzentriertes und rasches Auffassen des Stoffes verlangten, versagte er jedoch. Am Ende der Prüfung zeigte er *deutliche Ermüdungserscheinungen.*

Nach *Angaben des Lehrers* gehört er zu den *mittleren Schülern.* Eine besondere Nervosität ist dem Lehrer nicht aufgefallen. Er soll eine mittelgute Auffassungs- und Konzentrationsfähigkeit haben.

Fall 20. Hans K. (1924/25, Nr. 643). *$10^{11}/_{12}$ Jahre alt. Geburtsgewicht 1310 g.* Bis zum Ende des 5. Lebensmonates in stationärer Behandlung gewesen. Zeichen eines Geburtstraumas bestanden nicht. Außer interkurrenten Nasopharyngitiden während des Klinikaufenthaltes keine besonderen Erkrankungen durchgemacht. Asthenischer Habitus. Stammt aus *Arbeitermilieu.* Zeitpunkt der ersten Zähne unbekannt. Laufen gelernt mit 18 Monaten. Die Mutter gibt an, daß sie bis zum 6. Lebensjahr viel Last mit ihm hatte. Er soll häufig Kopfschmerzen und Bronchialkatarrh gehabt haben. An Kinderkrankheiten bis jetzt nur Masern durchgemacht. Im 6. Lebensjahr und 1. Schuljahr soll ihm das Lernen schwer gefallen sein, so daß er *vorübergehend* in eine *Förderklasse* kam. Nach einem Jahr wurde er jedoch wieder in eine *Normalklasse* umgeschult. Jetzt soll er ein *mittlerer Schüler* sein. In seinem Wesen sei er *sehr unruhig und nervös.* Rege sich leicht auf und werde *leicht wütend.* Beim Spielen sei er oft sehr albern, so daß ihm die anderen Kinder „Kasper" nachriefen.

I.Q. = 1. Alle Aufgaben, mit Ausnahme von schwereren Verstandesfragen und Fragen, die eine besondere Konzentration erforderten, *wurden gut und rasch gelöst.* Schwächen in der Auffassungsfähigkeit und Merkfähigkeit konnten *nicht* festgestellt werden.

Nach *Angaben des Klassenlehrers* handelt es sich bei K. um einen *mittelguten Schüler.* Er soll *leicht auffassen* und bei dem Unterricht *lebhaft,* mitunter *zu lebhaft* sein. Seine Konzentration soll anfangs immer gut sein, dann soll er aber *rasch ermüden.* In seiner lebhaften Art soll er sich leicht ablenken lassen. 3 Stunden Unterricht sollen eigentlich schon genug für ihn sein, da er in der 4.—5. Stunde schon so ermüdet ist, daß er oft nicht mehr recht folgen kann.

Fall 21. Dora H. (1924/25, Nr. 737). *11 Jahre alt. Geburtsgewicht 1380 g.* Bis zum $4^1/_2$ Lebensmonat in der Klinik gewesen. Zeichen eines Geburtstraumas waren nicht nachweisbar. Mit Ausnahme einer interkurrenten Rhinitis sich damals komplikationslos entwickelt.

Kein ausgesprochener Konstitutionstyp. Die *Mutter* ist *Stütze* und macht einen *recht intelligenten* Eindruck. Wann Kind die ersten Zähne bekommen hat, weiß die Mutter nicht mehr. Sprechen und laufen gelernt mit 20 Monaten. Die Mutter hatte *viel Last mit dem Kinde* gehabt, da es *sehr oft erkältet* war. Mutter selbst neigt aber auch sehr zu Erkältungen. In der *Schule* kommt Dora *schlecht* mit, sie besucht die *Hilfsschule*. Wenn sie aus der Schule kommt, soll sie immer sehr müde und angegriffen sein. In ihrem Wesen sei sie sehr unruhig und zappelig. Beim Lesen lasse sie oft ganze Sätze aus und könne sich *schwer konzentrieren*, so daß beim Lernen immer jemand bei ihr sitzen müsse.

I.Q. = 0,84 nach *Binet fraglich debil*. Die *Prüfung* erforderte sehr viel Geduld, die *Ablenkbarkeit war groß*. Sie sah dauernd nach der Mutter, die ihr beim Lösen der Aufgaben helfen sollte. Zwang man sie nicht zur Konzentration, so war die gestellte Frage bald wieder vergessen. Die Merkfähigkeit und Auffassungsfähigkeit war gering. Unfähig war sie selbständige schwerere, aber ihrem Alter entsprechende Denkleistungen zu vollbringen. *Praktische Aufgaben*, die keine großen Denkleistungen erforderten, wie z. B. kleine Aufträge ausführen, wurden *jedoch prompt gelöst*.

Die *Angaben der Klassenlehrerin* über sie fehlen, da über Hilfsschulbesucher keine Auskunft gegeben werden darf.

Fall 22. Erwin W. (1924/25, Nr. 109). *11 Jahre alt. Geburtsgewicht 1270 g.* In stationärer Behandlung vom 2. Lebenstag bis zum $6^1/_2$ Lebensmonat. Außer einer interkurrenten Nasopharyngitis komplikationslose Entwicklung. Da W. in einem Heim in Süddeutschland untergebracht ist, war es nicht möglich, ihn nach Frankfurt zu bestellen. Es fehlen daher die Angaben der nächsten Angehörigen über ihn und von uns konnte *keine Intelligenzprüfung* vorgenommen werden.

Nach den schriftlichen *Angaben des Lehrers* des Heimes ist W. ein kleiner, kräftiger und sehr lebhafter Junge. Seine Aufmerksamkeit für Neues und Interessantes soll lebhaft aber nicht ausdauernd sein. Er soll *leicht ablenkbar* sein, viel beobachten, aber alles nur ungenau und oberflächlich. Er soll viel aber planlos fragen und in seinem *Gedankenablauf sprunghaft* sein. Beeinflußbar sei er sehr leicht. Seinen Kameraden gegenüber sei er *unverträglich*, hinterlistig und streitsüchtig. Seine Arbeiten erledige er rasch aber ungenau.

Die Leistungen in der *Schule* sollen *kaum genügend* sein, im Rechnen, Lesen und Schreiben ist er genügend. Besondere Schwäche zeigt er in den Realfächern.

Fall 23. Lore K. (1922/23, Nr. 224). *13 Jahre alt. Geburtsgewicht 1400 g.* In stationärer Behandlung vom ersten Lebenstag bis zum 2. Lebensmonat. Keine Zeichen eines Geburtstraumas, gutes komplikationsloses Gedeihen. Pyknischer Habitus. Stammt aus *gut situiertem Kaufmannsmilieu*. Hat sich normal entwickelt. Mit $4^1/_2$ Monaten die ersten Zähne bekommen, mit $1^1/_4$ Jahren laufen und mit $1^1/_2$ Jahren sprechen gelernt. Als Kleinkind und jetzt hat sie der Mutter nie besonders viel Arbeit gemacht. Außer den üblichen Kinderkrankheiten keine besonderen Erkrankungen durchgemacht. Ist mit $5^3/_4$ Jahren in die Schule gekommen. Besucht jetzt die *Obertertia* und soll in der Klasse *zu den besten Schülerinnen* gehören. Eine besondere Nervosität ist der Mutter nie aufgefallen.

I.Q. = 1. Im Nu war die Prüfung beendet. *Spielend wurden sämtliche Aufgaben gelöst.* Eine leichte Ablenkbarkeit oder ein Mangel an Konzentration konnte *nicht* festgestellt werden. Zeichen einer besonderen Nervosität konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. K. machte einen ausgesprochenen intelligenten Eindruck.

Nach *Angaben des Lehrers* gehört sie *zu den besten Schülerinnen*. Sie soll ein *erstaunliche Kombinationsgabe* haben. In ihren Leistungen jedoch behindert sein durch eine innere Unruhe, die sich nur selten zu ernster, vertiefter Konzentration kommen lassen soll. Doch sollen *ihre Leistungen* trotzdem *weit über dem Durchschnitt* liegen.

Fall 24. Max P. (1921/22, Nr. 639). *$14^4/_{12}$ Jahre alt. Geburtsgewicht 1650 g.* In den ersten 8 Lebenstagen in stationärer Behandlung gewesen. Mit 1670 g Gewicht

auf Wunsch der Eltern nach Hause entlassen. In den 3 ersten Lebenstagen *wiederholte Anfälle von blauer Asphyxie,* von denen er sich jedoch jedesmal wieder sehr rasch erholte. Nach Angaben der Mutter ist P. nicht mehr krank gewesen als andere Kinder auch. Während seiner ganzen Schulzeit war er nicht einmal krank. In der Schule soll er gut sein. Das Lernen nehme er sehr genau, die Mutter hat in bezug auf das *Lernen nie Last mit ihm gehabt.* Er will Mechaniker werden. Er soll immer sehr brav gewesen sein, viel zu brav nach Ansicht seiner Mutter. Zum Weinen soll er leicht neigen und „sehr nervös" sein. Erste Zähne mit 8 Monaten. Sprechen gelernt mit 12 Monaten und Laufen mit 13 Monaten. Ausgesprochen asthenischer Konstitutionstyp. Der *Vater* ist *Straßenbahner.*

I.Q. = 1. Die Intelligenzprüfung war sehr rasch beendet, da *sämtliche Fragen prompt gelöst wurden.* In der Lösung der einzelnen Fragen war er *sehr genau, teilweise* sogar übergenau. Man hatte bei ihm obwohl die Lösungen rasch kamen, nicht den Eindruck, daß sie spielend gelöst wurden, durch eine besondere Intelligenz, sondern mehr durch Fleiß und Willenskraft. Nach *Angaben des Lehrers* gehört er zu den *gut mittelmäßig veranlagten Schülern.* Durch Fleiß und Aufmerksamkeit soll er sogar *oft zu den besten Schülern* gehören. Für Erdkunde und Naturfächer hatte er besondere Vorliebe. Der Klassenlehrer meint infolge seines guten Gedächtnisses. Rechtschreiben und Rechnen war genügend, ebenso seine Auffassungsfähigkeit. Er soll *immer bei der Sache* sein, *ruhig, nicht leicht ablenkbar.* Manchmal etwas schläfrig, was nach Ansicht des Lehrers wohl körperlich bedingt war.

Fall 25. Irma M. (1920/21, Nr. 106), $15^{11}/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1590 g. Angeborene Verkrüppelung beider Hände und Füße.* In stationärer Behandlung vom 1. Lebenstag bis zu Beginn des 3. Lebensmonates gewesen. Während der klinischen Behandlung sich normal entwickelt, *Zeichen eines Geburtstraumas waren nicht nachweisbar.* Im 8. Lebensmonate die ersten Zähne bekommen, mit $^5/_4$ Jahren laufen gelernt und mit 2 Jahren sprechen. Im ersten Lebensjahr soll sie sehr viel geschrieen haben und bis zum 6. Lebensjahre immer schlecht gegessen haben. In der Schule soll sie mittelmäßig sein, die Mutter hatte nie besonders viel Arbeit mit ihr. Eine besondere Nervosität ist der Mutter nicht an ihr aufgefallen.

Kein ausgesprochener Konstitutionstyp aber mehr asthenisch als pyknisch. *Vater Handlungsgehilfe.*

I.Q. = 1. Die *Prüfung machte keinerlei Schwierigkeiten.* Prompt wurden von ihr sämtliche Teste gelöst. Vielleicht war sie etwas unruhig und leicht ablenkbar. Eine besonders ausgesprochene Nervosität konnte aber an ihr nicht festgestellt werden. Sie will Kontoristin werden.

Den *Angaben des Lehrers aus der Berufsschule* nach, gehört sie zu den *mittleren Schülerinnen.* Ihre Auffassung ist genügend und ihre *Konzentrationsfähigkeit gut.* Sie soll sich gut entwickelt haben.

Fall *26.* Heinz Ernst K. (1919/20, Nr. 893). $16^3/_{12}$ *Jahre alt. Geburtsgewicht 1600 g.* In stationärer Behandlung vom ersten Lebenstag bis zum Anfang des 4. Lebensmonates. Zeichen eines Geburtstraumas waren nie nachweisbar. Nach Angaben der Mutter in der Aufzucht nicht mehr Arbeit gemacht als andere Kinder. Im 2. und 3. Lebensjahr viel erkältet gewesen. Außer Kinderkrankheiten keine anderen Krankheiten durchgemacht. Die ersten Zähne mit 1 Jahr bekommen, laufen und sprechen gelernt mit $1^1/_2$ Jahren. In der Schule kommt er mittelgut mit, ist noch nicht sitzen geblieben. In seinem Benehmen sei er manchmal *sehr albern,* ein „richtiger Kasper".

Ausgesprochener Astheniker. *I.Q. = 1.* Die *Intelligenzprüfung machte bei ihm keine Schwierigkeiten.* Sie war sehr rasch beendet, da er prompt sämtliche Fragen beantwortete. Eine *gewisse Unruhe* und Zappeligkeit fiel auf, sie war jedoch nicht so ausgesprochen, daß sie die Schnelligkeit der Lösungen beeinträchtigte. K. will Elektrotechniker werden und besucht die *elektrotechnische Abteilung der Berufsschule.*

Den *Angaben des Lehrers* nach gehört er zu den *guten Schülern* und hat eine gute Auffassungsfähigkeit. In seinem Wesen soll er etwas unruhig und leicht ablenkbar sein. Seine geistige Entwicklung soll in den letzten 3 Jahren immer besser geworden sein.

Fall 27. Hildegard H. (1919/20, Nr. 437). *16⁸/₁₂ Jahre alt. Geburtsgewicht 1670 g.* In stationärer Behandlung vom 2. Lebenstag bis zum Ende des 3. Lebensmonates. Zeichen eines Geburtstraumas bestanden nicht. Nach Angaben der Mutter als Kind sehr *viel erkältet* gewesen. Ungefähr alle Kinderkrankheiten durchgemacht. Die ersten Zähne ungefähr mit einem Jahr. Laufen und sprechen gelernt mit 1½ Jahren. Das Lernen soll ihr schon immer sehr schwer gefallen sein, da sie sich nicht lange mit etwas beschäftigen kann, und schon immer *sehr unruhig und zappelig* ist. H. besucht bereits die *Berufsschule.* Der *Vater* ist *Friseur.* Will Friseuse werden.

I.Q. = 0,82 (nach *Binet fraglich debil*). *Bei sog. „schweren Verstandesfragen“*, die aber sonst von 11 und 12jährigen Kindern glatt gelöst wurden, *versagte sie vollständig.* Ihre Urteilsfähigkeit war gering. Bei der Untersuchung machte sie keinen nervösen, eher einen phlegmatischen Eindruck. Zu jeder Äußerung mußte sie wiederholt aufgefordert werden. Die mittelmäßige, zum Teil schlechte Lösung der Teste kam nicht nur durch ihre *mäßige Intelligenz,* sondern auch durch ihre *gedankliche Bequemlichkeit* und Unlust zustande. Auf Gebieten, die sie interessierten, wie z. B. Fragen über Kino und Kleider entwickelte sie eine geradezu erstaunliche Redseligkeit.

Praktische Aufgaben, die keine größeren gedanklichen Leistungen erforderten, wurden *prompt gelöst.*

Nach *Angaben der Lehrerin* der Berufsschule gehört H. *zu den mittleren bis schlechten Schülerinnen.* In der praktischen Facharbeit soll sie gut bis genügend, in der Fachkunde und im Zeichnen mangelhaft sein. Ihre Auffassungsfähigkeit und Konzentration soll mäßig sein. Sie sei *sehr schwatzhaft* und *zerstreut.* Die Mutter die einen normal intelligenten Eindruck macht, soll bei einer Rücksprache mit der Lehrerin betont haben, daß ihre Tochter schwer lerne.

Betrachtet man nun das Ergebnis der 27 untersuchten Fälle so zeigt sich, daß darunter *nur ein Kind imbezill* war (Fall 10). Da bei ihm in den ersten Lebenswochen ein *deutliches Geburtstrauma* nachweisbar war und ein *doppelseitiger angeborener Katarakt* bestand, ist es wahrscheinlich, daß die Imbezillität geburtstraumatisch und nicht nur infolge einer Entwicklungsstörung durch die zu frühe Geburt bedingt war.

Fraglich debil waren *4 Kinder* (Fall 14, 15, 18 und 27). Von diesen Kindern besuchten aber nur 2 (Fall 15 und 18) die Hilfsschule. Ein Kind (Fall 14) gehört zu den schlechtesten Schülerinnen einer Normalklasse und das 4. (Fall 27) besucht bereits die Berufsschule.

Von den übrigen 22 Fällen hatte ein Kind (Fall 20) vorübergehend in den ersten Schuljahren eine Förderklasse besucht, war dann aber wieder in eine Normalklasse umgeschult worden und gehört jetzt zu den mittelguten Schülern.

Ein weiteres Kind (Fall 2) gehört nach Angaben des Lehrers zu den schlechtesten Schülern, sodaß seine Umschulung in eine Hilfsschule erwogen wird. Nach unserem allgemeinen Eindruck und nach dem Ergebnis der Intelligenzprüfung handelt es sich jedoch um keinen debilen Jungen, sondern nur um ein sehr fahriges Kind, das sich schlecht

konzentrieren kann und deshalb in einer großen Klasse, in der sich der Lehrer nicht genügend um den Einzelnen kümmern kann, schlecht mitkommt. Geburtstraumatische Schädigungen waren bei den 4 fraglich debilen Kindern mit einem Geburtsgewicht von 1500, 1600, 1120 und 1670 g, die also keineswegs die „kleinsten" Unreifen darstellten, nicht nachweisbar.

Die Eltern der Fälle 14, 15 und 27 machten einen recht lebenstüchtigen und intelligenten Eindruck, während die Mutter des Falles 18 keinen sehr intelligenten Eindruck machte, so daß es möglich ist, daß die mangelnde Intelligenz erblich und nicht durch die Frühgeburt bedingt ist.

Unter den restlichen Fällen waren *2 Kinder* (Fall 8 und 23) mit einem Geburtsgewicht von 1520 g und 1400 g *sehr gute Schüler* und *4 Fälle* (Fall 17, 20, 24 und 25) mit einem Geburtsgewicht von 1400, 1310, 1650 und 1600 g *gute Schüler*.

Übereinstimmend konnte von den Erziehern und uns *bei fast sämtlichen untersuchten Kindern eine abnorme Unruhe, Nervosität und rasche Ermüdbarkeit festgestellt* werden, die zu einer *erhöhten Ablenkbarkeit* und *mangelnden Konzentration* führten, wodurch oft ein *Intelligenzmangel vorgetäuscht* wurde. Psychisch machten die Kinder mit Ausnahme der Fälle 13, 24 und 25 mehr einen heiter läppischen als ernsten Eindruck. Hervorzuheben ist ferner, daß sich auch unter den geistig hinreichend begabten Kindern *keinerlei neurologische Störungen im Sinne von Lähmungen und dergleichen* fanden, und daß sie in ihrer körperlichen Entwicklung Reifgeborenen überhaupt nicht nachstanden.

Bei 7 der 27 untersuchten Fälle (Fall 2, 5, 6, 10, 11, 19 und 24) war ein *Geburtstrauma in Form von asphyktischen Anfällen, Nystagmus und Krämpfen in der ersten Lebenszeit* nachweisbar. Von diesen Fällen war 1 Fall (Fall 10) inbezill, die 6 anderen Kinder waren mittelgute bis schlechte Schüler. Keiner von den 6 restlichen Fällen besuchte die Hilfsschule.

Unter den untersuchten Fällen waren *2 Zwillingspaare* Fall 6, 7 und 13, 14). Das Zwillingspaar B (Fall 6 und 7) war sowohl nach Angaben des Krankenblattes der Frauenklinik Frankfurt a. M. (Jahrgang 1928 Nr. 83) wie nach den Untersuchungen des erbbiologischen Institutes *eineiig*. Bei unserer Untersuchung waren sie äußerlich, wie auch ihrem Temperament und ihren Leistungen bei der Intelligenzprüfung nach zum Verwechseln ähnlich. Bei dem Zwillingspaare K. (Fall 13 und 14) standen uns weder Angaben aus der Frauenklinik noch aus dem erbbiologischen Institute zur Verfügung. Äußerlich, in ihren Gesamtschulleistungen und dem Ergebnis der Intelligenzprüfung nach waren sie sich sehr ähnlich, in ihrem Wesen jedoch ziemliche Gegensätze. I. K. (Fall 13) zu jeder Dummheit bereit, unruhig und fahrig, U. K. (Fall 14) dagegen konzentriert, etwas langsam und ernst.

Wie aus dem Vergleiche mit der *Schlesinger*schen „Normalkurve" hervorgeht, überwiegen keine ausgesprochenen *Konstitutionstypen*. Trotzdem haben wir nach unserem allgemeinen Eindruck versucht, die einzelnen Kinder in die Reihe der verschiedenen Konstitutionstypen einzuordnen. Dabei zeigte sich, daß der weitaus *größte Teil der Fälle zu den asthenischen Typen* gehört (Fall 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 24, 25, 26). Nur 8 Fälle (Fall 10, 11, 14, 19, 21, 22, 23, und 27) gehörten mehr zu den pyknischen Typen.

Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den bisherigen Angaben der Literatur ist nur insofern möglich, als man sagen kann, daß geradeso wie auch die Unreifgeborenen über 1700 g auch die „kleinen" Unreifen *geistig keine durch die Frühgeburt bedingten Defekte* aufweisen. Ein direkter Vergleich mit anderen Arbeiten über „kleine" Unreife war nicht möglich, da anscheinend keine Arbeiten über Nachuntersuchungen unter diesen verschärften Bedingungen vorliegen.

Man wird bestrebt sein, sich aus den 27 Einzelergebnissen ein *Gesamturteil über die geistige Entwicklung „kleiner Unreifer"* zu bilden. 22 von diesen 27 Kindern zeigten sich jedenfalls schulfähig, einige waren schlechte, einige aber sogar sehr gute Schüler. Als einzige Besonderheit wurde, wie schon erwähnt bei besonders vielen über *eine gewisse Konzentrationsschwäche,* geistige Ermüdbarkeit und dergleichen geklagt, wenn sie den Anforderungen des Schullebens auch genügten. *Nach diesem Gesamteindruck wird man aber jedenfalls nicht zu hoch greifen, wenn man die geistige Leistungsfähigkeit dieser 22 Kinder zum mindesten als „genügend" bezeichnet.*

Es ist klar, daß für eine Beurteilung des Aufzuchtswertes dieser Kinder die *spätere Lebensleistung letzten Endes entscheidend* ist. Mit anderen Worten, es spielt hier die allgemeine Frage der *Beziehung von Schulleistung* herein, um über eine zu erwartende Lebensleistung unserer Kinder sich ein Urteil bilden zu können.

Zu diesem Thema existieren eine Reihe von Untersuchungen. Die Mehrzahl derselben beschäftigt sich mit der Frage, auf welche Berufe oder Berufsgruppen die Kinder mit den verschiedenen Schulleistungen sich später verteilen. Das interessiert für unsere Beurteilung weniger. Sehr aufschlußreich für die aufgeworfene Frage ist dagegen eine Arbeit von *L. Rosenow* über die spätere *Lebensleistung der Abiturienten deutscher humanistischer Gymnasien.* Aus dieser Untersuchung interessiert vor allem die Gruppe von 17934 Abiturienten, welche später eine *Beamtenlaufbahn* einschlugen, da in dieser Laufbahn eine immerhin gute Abstufung des erreichten Zieles innerhalb der Berufsgruppe selbst wieder möglich ist. Wenn wir oben die untersuchten Kinder mit dem jedenfalls nicht zu hochbewertenden Urteil „Genügend" in der Schulleistung bezeichneten, so interessiert, wie sich *Schüler mit einer „genügenden" Schuldurchschnittsleistung innerhalb ein und derselben Berufsgruppe später*

stufen: oder umgekehrt welche Anteile diese „genügenden" Schüler in den verschiedenen Stufen der späteren Laufbahn zu stellen in der Lage waren. Ich greife daher diese Zahlen aus der *Rosenow*schen Arbeit heraus: Von 8250 Abiturienten mit der Schulleistung „genügend", welche die Beamtenlaufbahn einschlugen, erreichten:

$4 \pm 0{,}2\%$ die Leistungsgruppe I (höchste Beamte), $14 \pm 0{,}4\%$ die Leistungsgruppe II. $70 \pm 0{,}5\%$ die Leistungsgruppe III. $8 \pm 0{,}3\%$ die Leistungsgruppe IV. $4 \pm 0{,}2\%$ die Leistungsgruppe V (Gescheiterte).

Umgekehrt waren unter den höchsten Beamten sogar 33 ($1 \pm 1{,}5$)% und unter den hohen Beamten 40 (± 1)% „genügende" Schüler gewesen.

Die *zwischen Schulleistung und Lebensleistung* (in abstufbaren Berufsgruppen) sich errechnende *Korrelation* ergab den *recht niedrigen Wert + 0,20. Er besagt etwa, daß zwar zwischen Lebensleistung und Schulleistung nicht gerade überhaupt keine Beziehung herrscht, daß aber diese Beziehung doch recht gering ist.* Und dieses Ergebnis scheint mit wichtig für die Beurteilung des Aufzuchtwertes unserer „kleinen Unreifen". Wenn von diesen die weitüberwiegende Mehrzahl heute eine wenigstens „genügende" Schulleistung aufweist, so *läßt sich erwarten, daß sie auch in der späteren Lebensleistung durchaus in der Lage sein werden, im Berufsleben zu bestehen.* Naturgemäß wäre es sehr wünschenswert, wenn andere Anstalten in ähnlicher Weise die Frage in gleichem Umfange prüfen würden, damit definitive Urteile auf möglichst breiter Unterlage ermöglicht würden. Jedenfalls erscheint die *Frage nach dem Aufzuchtswerte selbst kleiner Unreifgeborener nach unserer Erfahrung in zweifelsfrei bejahendem Sinne zu beantworten* und das bisherige Bemühen der Erhaltung solchen Lebens auch vom Standpunkte des Volksganzen voll gerechtfertigt.

Zusammenfassung.

1. Es wurden insgesamt 27 unreifgeborene Kinder mit einem Geburtsgewichte von 1050—1700 g in einem Alter von $5^3/_4$—17 Jahren untersucht. Davon waren 18 ehelich und 9 unehelich, 12 waren Jungens und 15 Mädels.

2. Ein Vergleich mit der *Schlesinger*schen „Normalkurve" für Größe und Gewicht von Kindern von 6—16 Jahren ergab, daß die Unreifgeborenen im 6. Lebensjahr in bezug auf *Größe und Gewicht vollkommen den rechtzeitig geborenen Kindern entsprechen.*

3. Die *geistige Entwicklung* der Unreifgeborenen wurde *beurteilt*

a) nach den *Angaben der Eltern,*

b) nach den *Ergebnissen der Intelligenzprüfung* nach *Simon-Binet* und nach dem *allgemeinen Eindruck,* den die Kinder *während der Intelligenzprüfung* auf uns machten,

c) nach den *Angaben der Klassenlehrer* über sie.

4. Um andere Ursachen, die außer der Frühgeburt noch zu einer geistigen Unterentwicklung geführt haben könnten, auszuschließen, wurden noch besonders das *Geburtstrauma* und die *Intelligenz der Eltern* und das *soziale Milieu* berücksichtigt.

5. Von insgesamt 27 nachuntersuchten „kleinen Unreifen“ waren 1 Kind imbezill und 4 fraglich debil.

6. Die 22 durchaus als geistig leistungsfähig anzusprechenden Kinder unter den 27 untersuchten liefern, wenn man *von einer gewissen Konzentrationsschwäche* absieht, einen *Durchschnitt, wie er in jeder Kindergruppe gleicher Größe und gleichen sozialen Milieus zu erwarten* ist.

Die Frage des Aufzuchtwertes kleinster Frühgeburten ist damit durchaus im positiven Sinne zu bejahen.

Literaturverzeichnis.

Brander: Mschr. Kinderheilk. **63**, 341 (1935). — *Brandt:* Mschr. Kinderheilk. **27**, 209 (1924). — *Comberg:* Z. Kinderheilk. **43**, 462 (1929). — *Doxiades:* Kinderärztl. Prax. 8, H. 1 (1937). — *Franke* u. *Singer:* Mschr. Kinderheilk. **40**, 496 (1928). *Friedländer:* Acta paediatr. (Stockh.) **1935**, Nr 17. — *Herz:* Mschr. Kinderheilk. **45**, 1 (1929). — *Kovacs* u. *Dapsy:* Mschr. Kinderheilk. **63**, 321 (1935). — *Looft:* Mschr. Kinderheilk. **25**, 420 (1923). — *Rosenow:* Zbl. angew. Psychol. **51**, 128 (1936). — *Schlesinger:* Erg. inn. Med. **28**, 456 (1925). — *Siedentopf:* Münch. med. Wschr. **1937 I**, 884. — *Wall:* Mschr. Geburtsh. **37**, 456 (1913). — *Ylppö:* Z. Kinderheilk. **20**, 212 (1919) und Handbuch der Kinderheilkunde von *Pfaundler-Schloßmann,* 4. Aufl. Bd. 1.

Frankfurt a. M., Eschenbachstr. 14.

(Aus der Reichsanstalt für Mutter- und Kinderfürsorge in Wien
Direktor: Prof. Dr. *A. Reuss.*)

Über einen Fall von solitärem Spindelzellsarkom der Lunge bei einem 11jährigen Mädchen.

Von
Dr. Karl Herzmann.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. August 1937.)

Spindelzellsarkome finden sich hauptsächlich an Fascien, Gefäß-nervenscheiden, im Bindegewebe der Haut und der Schleimhäute, am Periost und im Muskelbindegewebe und sind, wenn sie im Thoraxraum angetroffen werden, zumeist Metastasen eines an anderer Stelle sitzenden Primärtumors. Während die großzelligen Spindelzellsarkome in der Regel ein infiltrierendes Wachstum zeigen, haben die kleinzelligen oft weniger malignen Charakter, können sogar relativ harmlos sein und vorwiegend lokale Bedeutung haben. Derartige Geschwülste nehmen in der Regel kleinere oder größere circumscripte Formen an.

Bei dem zu erwähnenden Fall handelt es sich um ein 11jähriges Mädchen, das nach Angabe der Eltern im Alter von 5 Jahren an einer Pneumonie mit anschließender Pleuritis und Exsudat litt, öfters Anginen hatte und im Alter von 10 Jahren tonsillektomiert wurde. Ende 1935, also in einem Alter von $10^1/_2$ Jahren, stellte sich — angeblich bloß einmal — blutiges Sputum ein. Der behandelnde Arzt unterzog das tuberkulinpositive Kind einer Röntgenuntersuchung und entdeckte bei dieser Gelegenheit in der rechten Lunge im Bereiche des Mittelfeldes einen über gänseeigroßen, scharf begrenzten Schatten, der als von einem Tumor herrührend aufgefaßt werden mußte. Das Kind wurde hierauf in Spitalsbehandlung gegeben. Da sein Allgemeinbefinden ein sehr gutes war, das Kind über keinerlei Beschwerden klagte, gut aussah und gut gedieh, wurde der Tumor zunächst als Teratom angesprochen. Da in der Folgezeit eine geringe Vergrößerung des Tumors festgestellt werden konnte, versuchte man das Wachstum durch Röntgenbestrahlung zu beeinflussen. Nach der ersten Bestrahlungsserie wurde das Kind wieder in häusliche Pflege gegeben.

Einige Monate später wurde das Kind, da der Tumor nach Angabe des behandelnden Arztes eine weitere Wachstumstendenz zeigte, zur Beobachtung an unsere Anstalt gewiesen. Bei der Aufnahme hatten wir ein kräftiges, frisch aussehendes Kind vor uns, das über keinerlei Beschwerden klagte. Das 11jährige Mädchen hatte ein Gewicht von 35 kg, das Blutbild zeigte bei 90% Sahli 4,7 Mill. rote und 10 000 weiße Blutkörperchen. Die Differentialzählung ergab $2^1/_2$% Stabkernige, $1^1/_2$% Übergangsformen, 78% Segmentkernige, 14% Lymphocyten und 4% Monocyten. Die Blutkörperchensenkungsreaktion war normal. Klinisch konnte über der Lunge kein pathologischer Befund erhoben werden.

Die Tuberkulinreaktion war positiv. Röntgenologisch konnte im rechten Mittelfeld zwischen der 6. und 9. Rippe ein ungefähr faustgroßer, scharf begrenzter, weichteildichter, kugeliger Schatten nachgewiesen werden, der mit dem Mediastinum in keinerlei Verbindung stand und keine Verdrängungserscheinungen darbot.

Differentialdiagnostisch kam eine maligne Geschwulst, ein Teratom, eine Cyste oder ein abgesacktes Empyem in Frage. Bei einer unter dem Röntgenschirm vorgenommenen Punktion stieß man auf ein solides Gebilde, aus dem nichts aspiriert werden konnte. Nach diesem Befunde war ein abgesacktes Empyem und eine Cyste auszuschließen. Da der Tumor in der letzten Zeit eine, wenn auch geringe Wachstumstendenz gezeigt hatte, war wohl eher eine maligne Geschwulst als ein Teratom anzunehmen (Abb. 1). Die Untersuchung der übrigen Organe des Kindes sowie der Extremitäten und der Haut ergab einen vollständig negativen Befund.

Auf unseren Rat entschlossen sich die Eltern nach den erhobenen Befunden, das Kind einer Operation unterziehen zu lassen. Der Eingriff wurde von unserem

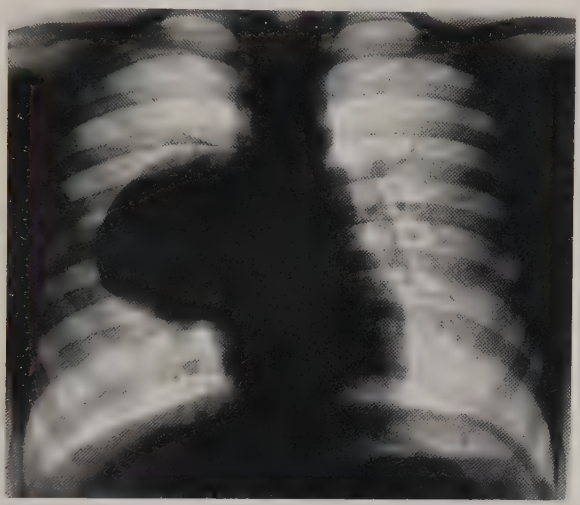


Abb. 1.

chirurgischen Konsiliarius, Herrn Prof. Dr. *Schönbauer,* im Krankenhaus der Stadt Wien in Lainz durchgeführt. Hierbei wurden zwei Rippen reseziert und der Tumor entfernt. Das Kind erholte sich nach der Operation sehr rasch. Durch einige Monate bestand eine Bronchusfistel, die sich dann allmählich ohne weitere Komplikationen schloß. Der histologische Befund der entfernten Tumormassen ergab, daß es sich um ein *polymorphzelliges, aber der Hauptmasse nach spindelzelliges Sarkom* handelte, *welches nur ausnahmsweise Riesenzellen produzierte.*

Die 1 Monat nach der Operation vorgenommene Röntgenuntersuchung ergab folgenden Befund: Die 6. und 7. Rippe fehlen, ihre Stümpfe sind seitlich vorhanden; die rechte Thoraxhälfte erscheint schmäler als die linke; die rechte Pleura ist schleierartig verschattet. In der Höhe des 6.—8. Brustwirbels besteht perihilär rechts eine unregelmäßig begrenzte, weichteildichte Verschattung, der Interlobärspalt ist deutlich sichtbar. Bei der Röntgendurchleuchtung erscheint das rechte Zwerchfell schlechter beweglich als das linke. — In den nächsten Wochen ging die Verschattung an der Pleura zurück, das Kind wurde mit noch bestehender Fistel bei allgemeinem Wohlbefinden in häusliche Pflege gegeben. Das Gewicht des Kindes betrug bei der Entlassung 37,5 kg.

Nach 5 Monaten, also 6 Monate nach der Operation, wurde das Kind nachuntersucht. Die Operationswunde war bis auf ein kleines Loch geschlossen, durch das bei tiefer Atmung noch etwas Luft strich (Bronchusfistel). Der übrige Lungen-

befund bot nichts Pathologisches. Der allgemeine Zustand des Kindes war ein sehr guter, das Gewicht betrug 39,1 kg (Sollgewicht 37,8). Aussehen und Appetit waren gut. Im Röntgenbild erscheint auch die rechte Lunge im Bereich des entfernten Tumors gut entfaltet und aufgehellt. Vom 5. Brustwirbel zieht ein schmaler, weichteildichter Schattenstreifen nach außen und abwärts (Narbenstrang). Der Interlobärspalt rechts ist nur angedeutet. Im rechten Unterfeld in der Nähe der 8. Rippe ist ein ungefähr daumengroßer, weichteildichter, globiger Schatten zu sehen. Im rechten Sinus phrenicocostalis besteht eine leichte, lamelläre Pleuritis.

Nach weiteren 7 Monaten (13 Monate nach der Operation) wird das Kind abermals nachuntersucht. Nach Angabe der Eltern hat sich die Operationswunde bereits vor 6 Monaten geschlossen, das Befinden des Kindes war stets ein sehr gutes, das Kind hat auch weiterhin an Gewicht schön zugenommen. Die Röntgenkontrolle ergibt nun, daß die Verschattung im rechten Unterfeld fast vollkommen aufgehellt erscheint, die ganze rechte Lunge ist gut lufthaltig. Neben dem deutlich sichtbaren Interlobärspalt rechts ist auch im rechten Sinus phrenicocostalis eine lamelläre Pleuritis feststellbar (Abb. 2). Gegen die bestehende Rechtsskoliose der Brustwirbelsäule wird orthopädisches Turnen empfohlen.

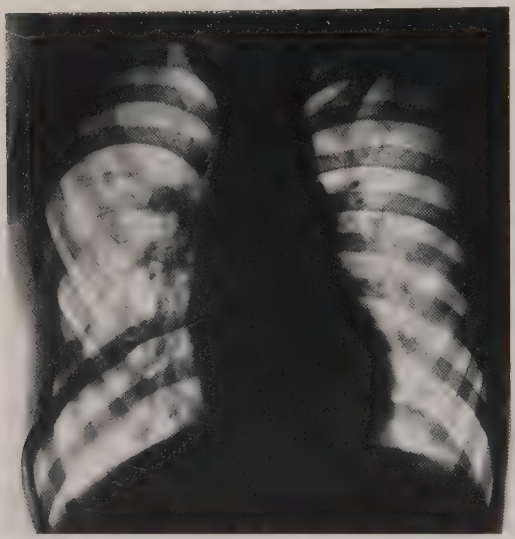


Abb. 2.

Mit Rücksicht auf diesen günstigen Befund, 1 Jahr nach der operativen Entfernung des Tumors, darf man, besonders auch im Hinblick darauf, daß solche Sarkome, wie eingangs erwähnt, nicht immer einen malignen Verlaut nehmen, bezüglich der Prognose optimistisch sein.

Soweit wir die Literatur überblicken können, ist in den letzten 25 Jahren kein ähnlicher Fall beschrieben worden. Im Jahre 1909 hat *Lehndorff* über ein 3jähriges Kind berichtet, bei welchem die Diagnose primäres Lungensarkom durch die Obduktion bestätigt wurde. In seiner Arbeit [1] findet sich ein kurzer Überblick über die spärlichen bis dahin veröffentlichten Fälle. Es handelt sich hier auf jeden Fall um ein überaus seltenes Vorkommnis.

[1] *Lehndorff, H.:* Wien. med. Wschr. **1909 I**, 31, 32.

Wien XVIII, Glanzinggasse 37.

(Aus der Kieler Univ.-Kinderklinik. — Vorstand: Prof. *Rominger*.)

Zur Frage der Bac. suipestifer-Infektion im Säuglingsalter.

Von
Olive Hinck.

(*Eingegangen am 6. September 1937.*)

Über die pathogenetische Bedeutung des Bac. suipestifer besteht immer noch etwas Unklarheit. Es erscheint mir daher wichtig, bei den bisher noch nicht häufig beschriebenen Fällen solche, die genau biologisch sichergestellt sind, mitzuteilen.

Ich hatte Gelegenheit, folgenden Fall in der hiesigen Kinderklinik zu beobachten:

Krankengeschichte.

Unser Patient Dieter Path ist 9 Monate alt. Eltern sind gesund, ein 3 Jahre alter Bruder erkrankt 4 Tage vor dem Patienten an Grippe. Die sozialen Verhältnisse sind schlecht, Stube und Küche sind feucht und dunkel.

Geburt des Patienten normal, Geburtsgewicht beträgt $5^1/_2$ Pfund. Nach einem Vierteljahr Brusternährung bekam er Zwiemilchernährung (1:1 Milch-Haferschleim + Zucker). Mit 5 Monaten gab ihm die Mutter Obst und Gemüse. Im 7. Monat brachen die ersten Zähne durch, im 8. Monat versuchte sich das Kind zum erstenmal aufzurichten, die jetzige Erkrankung begann 3 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik mit 2tägigem Fieber bis 38,5°. Vor 14 Tagen erkrankte es von neuem mit Fieber von 39,8° und 40,8° und hat seitdem Husten, Durchfall und Erbrechen.

Status praesens. Allgemeinstatus: Das Kind ist leicht dystrophisch. Die Haut ist blaß, sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Turgor und Elastizität der Haut normal. Die Temperatur ist erhöht, Puls und Atmung normal. Der Patient hat Husten und Schnupfen, kein Ikterus, keine Ödeme, kein Exanthem. Die statischen Funktionen entsprechen nicht ganz dem Alter, Patient stellt die Füße noch nicht auf. Es besteht eine leichte Rachitis, zwar keine Craniotabes, doch ist ein Rosenkranz deutlich fühlbar und im Röntgenbild erweisen sich die Epiphysen als leicht aufgetrieben. Drüsen am Hals, in der Axilla und in der Leistenbeuge leicht vergrößert, etwa erbsen- bis bohnengroß.

Psychisch. Das Kind interessiert sich nicht für seine Umwelt, es liegt schlapp und unruhig da. *Kopf:* Normal konfiguriert und frei beweglich. Fontanelle noch etwas weit, Haarwuchs o. B. *Augen:* o. B. *Ohren:* o. B. *Nase:* Geringer Schnupfen. *Mundhöhle:* Zunge feucht, etwas belegt. *Rachen:* o. B. *Hals:* o. B. *Herz:* Grenzen normal. Töne rein. Aktion regelmäßig. *Thorax:* Normal konfiguriert. Gleichmäßige Atemexkursionen. *Lungen:* Grenzen in normaler Höhe. Perkutorisch überall normaler Klopfschall. Auskultatorisch etwas rauhes, verschärftes Atmen. Rechts hinten oben verstärkte Bronchophonie. Keine Geräusche. *Abdomen:* Bauchdecken weich, keine pathologischen Resistenzen. Leber ein Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz nicht tastbar. *After* und *Genitale:* o. B. *Extremitäten:* Aktiv und passiv frei beweglich. Keine Verkrümmungen. *Nervensystem:* Alle physiologischen Reflexe normal auslösbar. Pathologische Reflexe nicht vorhanden. *Wa.R.* negativ. *Sachs-Georgi* negativ. *Urinbefund* negativ.

Außer der Rachitis deuten Husten und Schnupfen auf einen *grippalen Infekt* hin, daher ist dies *die vorläufige Diagnose.*

Verlauf. In den ersten 5 Tagen nach der Aufnahme in die Klinik fiebert das Kind mit 41°. Otitis media und Cytitis können ausgeschlossen werden. Die Atmung ist pneumonieverdächtig, doch sind röntgenologisch und auskultatorisch keine Anhaltspunkte. Das Kind bricht und hat Durchfall.

5 Tage nach der Einlieferung in die hiesige Klinik fiel bei dem Kind eine Bewegungsbehinderung der linken Schulter auf. Das Schultergelenk ist im Vergleich zur anderen Seite gering geschwollen. Es fühlt sich nicht prall, sondern schlaff an, es besteht eine Rötung, ist aber anscheinend sehr schmerzhaft. Bei Bewegungen über die Schulterhöhe tritt eine reflektorische Sperre ein. Röntgenologisch findet sich am Humeruskopf eine geringe Aufhellung. Differentialdiagnose: Osteomyelitis, Tbc., pyogene Herde bei Infektionskrankheiten. Es erfolgt Überweisung in die hiesige Chirurgische Klinik zur Incision. 3 Tage nach dem Auftreten der Schwellung wird operiert.

Operationsbericht. Aus einem paraartikulären Absceß wird eine geringe Menge von gelblich-grünlichem Eiter entleert. Weder eine Rauhigkeit des Knochens noch eine Mitbeteiligung des Gelenkes kann festgestellt werden. Legung eines Tampons und Lagerung auf ein Gipsbett (Brust und Arm).

Das Kind ist in den folgenden Tagen äußerst matt. Die Temperaturen bewegen sich zwischen 38 und 39°. Zur Besserung der Dyspepsie wird das Kind 3 Tage nach der Operation am 29. 3. 35 in die Kinderklinik zurückverlegt. Hier ist in den ersten Tagen das Gesamtbild das einer Sepsis. Nach einer Bluttransfusion am 2. 4. bessert sich das Allgemeinbefinden sehr.

Aus dem Eiter des Abscesses wurde wiederholt *das Bacterium suipestifer,* ein Erreger aus der Paratyphus enteritis-Gruppe gezüchtet. Das Blutserum agglutinierte den bei dem Patienten gezüchteten Stamm bis zur Serumverdünnung 1:20000. Zu keiner Zeit wurden aus dem Harn noch aus dem Stuhl Typhusbakterien, Paratyphus B-Bakterien, Enteritisbakterien noch Ruhrbakterien gezüchtet.

Am 9. 4. ist das Kind noch blaß und weinerlich, jedoch fast fieberfrei und es nimmt an Gewicht seit 4 Tagen zu. Am 12. 4. bemerkt man ein allmähliches Schließen der Absceßhöhle. Am 20. 4. hat sich an der rechten Schulter an derselben Stelle wie vor 4 Wochen links ein ganz ähnlicher Absceß gebildet. Die Spaltung ergab wieder einen dünnen gelblich-grünen Eiter aus dem Suipestiferbakterien gezüchtet wurden. Auch dieser Absceß heilt gut. Am 30. 4. bildet sich abermals an der rechten Schulter in der Fossa supraspinata ein neuer Absceß. Das Allgemeinbefinden ist nicht wesentlich gestört. 22 Tage nach der Spaltung dieses letzten Abscesses wird das Kind als geheilt entlassen.

Zusammenfassung. Ein 9 Monate altes Kind erkrankte mit uncharakteristischem Fieber, Husten, Durchfall und Erbrechen. Die Ursache blieb völlig ungeklärt, bis multiple schlaffe Weichteilabscesse auftraten, die gespalten wurden und aus deren eitrigem Inhalt Suipestiferbakterien gezüchtet werden konnten. Das schlechte Allgemeinbefinden des Kindes nach der ersten Operation dürfte wohl den Verdacht auf eine Allgemeininfektion mit dem gezüchteten Bacterium hinlenken, obwohl zu keiner Zeit Suipestiferbakterien im Blut nachgewiesen wurden. Nach Spaltung des zweiten und dritten Abscesses war das Allgemeinbefinden des Kindes nicht erheblich gestört. Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 44 Tagen konnte das Kind als gesund nach Hause entlassen werden.

Die Quelle der Infektion ist in diesem Falle nicht ganz klar. Der Patient und sein älterer Bruder erkrankten beide zu Hause, angeblich an einer Grippe. Während der ältere genas, war der Körper unseres Patienten wohl so sehr geschwächt, daß er einer Suipestiferinfektion nicht genügend Widerstand leisten konnte und anfangs mit Erbrechen und Durchfall und Fieber reagierte, später mit der Bildung von multiplen Weichteilabscessen. Ob eine Milchinfektion oder Fleischinfektion

vorlag, kann ich nicht entscheiden. Die getrunkene Milch war nicht pasteurisiert, und nach Angaben der Mutter besteht die Möglichkeit, daß der ältere Bruder dem kleinen ein Stück Wurst in den Mund gesteckt hat.

Ursachen der Suipestiferinfektionen. In den häufigsten Fällen liegen Nahrungsmittelvergiftungen vor. An erster Stelle sind hier die Speiseeisvergiftungen zu nennen (z. B. Speiseeisepidemien in Offenbach, *Schnitter*). Oft konnte jedoch die Quelle der Infektion nicht erforscht werden. Der Bac. suipestifer kommt als Krankheitserreger oder Parasit bei unseren Schlachttieren, unter denen sich auch Bacillenträger befinden, vor und kann das Fleisch gesunder Tiere infizieren. Da die Fleischvergiftung wohl für den Säugling nicht in Frage kommt, so wird man sofort die Frage aufwerfen, wie steht es mit der Milch als Infektionsquelle? Tatsächlich findet man in der Literatur einige Angaben darüber. *Steward* und *Litterer* beschreiben Infektionen nach Milchgenuß, *Rappold* nach Genuß von Kochkäse. Wie bei vielen Krankheiten spielt auch hier die Schwächung der Konstitution eine Rolle. In einzelnen Fällen haben langdauernde Krankheiten, z. B. Febris recurrens, Malaria den Boden für die Suipestiferinfektion bereitet. *Teveli* beschreibt einen Fall (beim Säugling), bei dem möglicherweise eine Bronchopneumonie beliebiger Ätiologie durch eine Verminderung der Wiederstandskraft des Organismus der Ansiedlung der Suipestiferbacillen in anderen Organen den Weg gebahnt hat.

Man findet keine einheitlichen Angaben über die *Pathogenität* des Bac. suipestifer. Teils wird er als harmloser Saprophyt, teils als hochpathogener Keim angesehen. In der Literatur äußern sich darüber: *Manninger, Teveli, Bunina, Korshniskaja, Zeiss, Seligmann, Clauberg, Uhlenhuth, Hübner, Demnitz, Seiffert, Schnitter, Neukirch, Langwill* und *Bosch.*

Die *klinischen Bilder* der paratyphösen Erkrankungen zeigen uns Sepsis, typhöse, gastroenterische, dysenterische Erkrankungsformen. Zu allen Formen können sich Eiterungen gesellen. In der Literatur sind bekannt: Paratyphöse Meningitiden, Osteomyelitiden, Arthritiden, Pyelocystitiden, Otitiden, Cholecystitiden und Empyeme.

Beobachtungen über Fälle von Suipestifererkrankungen teilen folgende Autoren mit: *Clauberg, Ssokoloff, Matroseff, Neukirch, Weil* und *Saxl, Schnitter, Frenkel, Clarenberg, Matveld, Mac Adam, Savage* und *Bruce White* und *Krüger.*

In der pädiatrischen Literatur *(Langwill, Bosch, Kuttner, Nabarro* und *White, Creveld* und *Ruys* und *Teveli)* finden wir, daß bei Säuglingen die vorherrschende Erkrankungsform die der Gelenk- und Weichteileiterungen sind.

Unter den *Erregern* sind die wichtigsten der Bac. paratyphus B *(Schottmüller)*, der Bac. Breslau. Seltener kommen der Bac. enteritis Gärtner und der Bac. suipestifer vor. Der Bac. paratyphus A ist nur selten (in den Tropen).

Bakteriologische und serologische Untersuchung des mitgeteilten Falles. Im hiesigen Institut für Hygiene wurde bei unserem Fall der Bac. suipestifer von Dr. *Pels-Leusden* gefunden. Der Bac. wurde wiederholt in Reinkultur aus dem Eiter gezüchtet. Die bakteriologische Untersuchung des Absceßeiters ist sowohl für die Prognose wie für die Behandlung von großer Wichtigkeit.

Erkrankungen, durch den Bac. suipestifer verursacht, sind noch nicht häufig beschrieben worden. Es liegt z. T. an den unzulänglichen bakteriologischen Untersuchungsmethoden. Daher halte ich es für wichtig, die Typendifferenzierung des vorliegenden Stammes, die Dr. *Roelcke* machte, anzuführen.

Folgende Untersuchungen wurden angestellt:

Die Bestimmung des O-Antigens. Der fragliche Stamm wurde zunächst auf die Zugehörigkeit zu einem der 5 Untergruppen der Typhus-Paratyphus-Enteritis-Erreger, die sich durch ihr O-Antigen unterscheiden, geprüft. Zu diesem Zweck wurde der Stamm $^1/_2$ Stunde auf 100° erhitzt, da es sich um die Feststellung des thermostabilen O-Antigens handelte, und mit je einem agglutinierenden Kaninchenstamm, der durch Behandlung mit je einem Stamm aus den 5 Gruppen (Paratyphus A, Paratyphus B, Suipestifer, Typhus London) hergestellt war, angesetzt. Die Agglutination ergab folgende Werte:

Abscßstamm	Serum	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
„	Paratyphus A	+	±	±	±	–	
„	„ B	±	±	±	±	±	±
„	„ C	++	++	++	++	+	±
„	„ D	±	±	±	±	±	±
„	„ E	±	±	±	±	±	±

Die Stärke der Agglutination sowie die Titerhöhe zeigen, daß der Stamm in die Suipestifergruppe gehört.

Die Suipestifergruppe zerfällt bezüglich ihres O-Antigens in 2 Untergruppen, von denen die eine das Antigen VI und VII, die andere das Antigen VI besitzt. Es war also festzustellen, welcher der beiden Untergruppen der fragliche Stamm angehörte. Zu diesem Zweck wurde ein Suipestiferserum (O-Antigen für VI und VII) mit einem Newportstamm (O-Antigen VI) abgesättigt, d. h. es wurde aus ihm der O-Antikörper VI entfernt. Nunmehr wurde der zu untersuchende Stamm mit dem abgesättigten Serum angesetzt. Die Agglutination verlief folgendermaßen:

Abscßstamm,	abgesätt. Serum	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
„	„ „	+	+	+	+	+	+

Hieraus ergibt sich, daß der Stamm nicht nur das O-Antigen VI besitzt, wie schon aus seiner Zugehörigkeit zur Suipestifergruppe hervorgeht, sondern ebenfalls den O-Anteil VII.

Bestimmung der spezifischen Phase. Ein Suipestiferserum (O-Antikörper VI, VII; spezifische Phase c; unspezifische Phase 1, 4, 5) wird

mit einem *Thompson*-Stamm (O-Antikörper VI, VII; spezifische Phase k; unspezifische Phase 1, 3, 4, 5) abgesättigt. Der *Thompson*-Stamm entfernt aus dem Suipestiferserum alle Antikörper bis auf die spezifische Phase c. Die Agglutination des fraglichen Stammes mit dem abgesättigten Serum ergibt folgende Werte:

Serum	Stamm	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
mit spezifischer Phase c	Abscßstamm	+	+	+	+	+	+
	Thompson	+	+	+	+	—	—

Der fragliche Stamm besitzt demnach die spezifische Phase c. Er hat in seiner unspezifischen Phase die Anteile 1, 4, 5.

Zur Feststellung, ob der zu untersuchende Stamm in seiner unspezifischen Phase außerdem den Anteil 3 besitzt, wird ein *Breslau*-Serum (unspezifische Phase 1, 2, 3) mit einem Paratyphus B-Stamm (unspezifische Phase 1, 2) abgesättigt. Das Serum, das jetzt nur noch in der unspezifischen Phase den Anteil 3 hat, wird mit dem zu untersuchenden Stamm angesetzt. Es erfolgt eine flockige Agglutination bis zur Verdünnung von 1:2000. Daraus ersieht man, daß der fragliche Stamm in seiner unspezifischen Phase außer den Anteilen 1, 4, 5 auch den Anteil 3 besitzt. Der Stamm hat also die unspezifische Phase 1, 3, 4, 5.

Fassen wir das Ergebnis unserer serologischen Untersuchung zusammen, so stellen wir fest, daß der fragliche Stamm folgende Antigenstruktur aufweist:

O-Antigen VI, VII, H-Antigen: a) Spezifische Phase c; b) unspezifische Physe 1, 3, 4, 5.

Nach dem von *Kauffmann* und *White* aufgestellten Schema der Suipestifergruppe (oder auch Salmonellagruppe genannt) haben 2 verschiedene Typen dieses gleiche Gesamtantigen, und zwar der Typ Suipestifer Amerika und der Typ Glässer. Beide Suipestiferstämme sind demnach nicht serologisch zu trennen. Die Differenzierung gelingt aber durch den Nachweis des verschiedenen biologisch-chemischen Verhaltens, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht:

Lackmusmolke	+	Inosit	—	Xylose	+
Dextrose-Gas	+	Rhamnose	—	d-Tartrat	+
Mannit	+	Bitter	—	Wall	+
Arabinose	—	Sternglycerinbouillon	—		
Dulzit	—∓	Bleiacetat	—		

Zeichenerklärung: + positiv, — negativ, ∓ negativ oder positiv, —∓ anfangs negativ, nach mehreren Tagen 37° positiv.

Tierversuch. Die mit dem Stamm gefütterte Maus starb nach 5 Tagen. Aus Herzblut, Milz und Leber wurde der Stamm wieder herausgezüchtet. Auch der Mäuseversuch bestätigt also die Typendifferenzierung bis zu einem Grade, da die Suipestifertypen Mäuse nach Verfütterung töten.

Die genaue Typendifferenzierung ermöglicht uns, unseren Fall anderen beschriebenen Fällen anzugliedern. In der pädiatrischen Literatur haben

Nabarro und *White* einen Fall von Gelenkeiterung beschrieben, dessen Erreger der Bac. suipestifer Amerika war. Der Fall gleicht unserem klinisch wie pathogenetisch. Doch die von *Ssokoloff, Matroseff* als Paratyphus N_1 und von *Langwill* als Paratyphus C_2 beschriebenen Knochen- und Gelenkseiterungen stehen unserem Fall auch nahe. *Neukirch* beobachtete in Armenien und in Konstantinopel dysenteriforme Erkrankungen, *Weil* und *Saxl* in Wolhynien, *Weil* in Albanien hämorrhagische septische Pneumonien, deren Erreger sich als Bakterien der *Glässer-Voldagsen*-Gruppe erwiesen; die Verwandtschaft mit dem Bac. suipestifer wurde bereits von diesen Autoren betont. Die Identität der in die *Glässer-Voldagsen*-Gruppe gehörenden Bac. paratyphi N_1 *(Iwaschentzoff)*, Bac. paratyphi C_2 *(Mac Adam)*, Bac. sempticopyaemicus hominis *(Malyschen)*, Bac. paratyphi B *(Weil)*, Bac. erzindjan *(Neukirch)* mit dem Bac. suipestifer wird von *Manninger* betont. Innerhalb der Paratyphusgruppe erkennt er nur die Selbständigkeit des Bac. paratyphi A, des Bac. paratyphi B, des Breslaubacillus, des Bac. suipestifer, des Bac. enteritis Gärtner an.

Jedoch ist die Typentrennung von großer Wichtigkeit; sie ist praktischen Bedürfnissen entsprungen. Ihr einziger Wert ist nicht eine Klassifikation der Mikroorganismen im wissenschaftlichen und botanischen Sinn, sondern das Wichtigste ist ihre Bedeutung für die Aufdeckung epidemiologischer Zusammenhänge.

Zusammenfassung.

Bericht über einen Säugling mit multiplen Weichteilabscessen, Pathogenität, klinische Erscheinungsformen, Literaturangaben, die Paratyphuserreger, Bakteriologische und serologische Untersuchung des Falles.

Literatur.

Bosch, W. G.: Inaug.-Diss. Amsterdam 1927. — Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **68**, V (1928); **69 I**, V (1929). — *Clauberg, K. W.:* Klin. Wschr. **1931 I**, 540. — *Creceld* u. *Ruys:* Z. Kinderheilk. **1933**, 54, 725. — *Frenkel, H. S.:* Versl. en Meded. betr. Volksgezondheit **1930**, Nr 8. — *Gundel, M.:* Die Typenlehre in der Mikrobiologie, S. 108. — *Kauffmann, F.:* Zbl. Hyg. **1931**, 25, 273. — *Klarenberg, A.:* Tijdschr. Diergeneesk. **59 III**, 303 (1932). — *Kopp:* Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 2157. — *Krüger, H.:* Zbl. Bakter. I Orig. **123**, 432 (1932). — *Kuttner:* Zbl. Kinderheilk. **1934**, 28. — *Langwill:* Lancet **201 I**, 1158 (1921). — *Matroseff:* Dtsch. Z. Chir. **196**, 336 (1926). — *Matveld:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931 III**, Nr 27, 3560. — *Nabarro-White:* Lancet **1929 II**, 868. — *Neukirch:* Z. Hyg. **1918**. — *Ostertag, v.:* Z. Fleischbesch. usw. **19**, H. 3. — *Rappold:* Z. Med.beamte **1930**, 283. — *Savage* and *Bruce White:* Spec. Rep. Ser. Nr 98 of Med. Res. Counc. **1925**. — *Seiffert:* Klin. Wschr. **1927 I**, 425. — *Ssokoloff:* Beitr. klin. Chir. **1925**, 321. — *Steward* u. *Litterer:* Ref. Zbl. Hyg. **16**, 821 (1926). — *Teveli:* Jber. Kinderheilk. **126**, 197 (1930). — *Weil* u. *Saxl:* Wien. klin. Wschr. **1917 I**, 519.

Kiel, Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg.
Direktor: Prof. Dr. *R. Degkwitz*.)

Vitamin C und Blutzucker.

Von
Dr. **H. Boehncke.**

(Eingegangen am 10. September 1937.)

Von einer Wirkung des Vitamin C auf den Stoffwechsel war bisher nichts bekannt *(Willstaedt* [1], *Stepp* [2]*)*. Experimentelle Arbeiten, die sich insbesondere auch mit dem Verhalten des Blutzuckers beschäftigten, blieben ergebnislos *(Armentano, Bentsath, Hamori* und *Koranyi* [3], *Kreitmair* [4]*)*.

Neuerdings wurden nun andere Beobachtungen gemacht, und zwar hauptsächlich von *Stepp* und seinen Mitarbeitern. Diese sollen hier kurz referiert werden.

Einer Mitteilung von *Stepp, Schröder* und *Altenburger* [5] (1935) ist zu entnehmen, daß das Vitamin C, intravenös in einer Menge von 300 mg gegeben, den Blutzucker von gesunden Personen regelmäßig senkt. Die Senkung ist eine Stunde nach der Injektion am tiefsten und schwankt zwischen 20 und 50%. Ferner konnte beobachtet werden, daß die gleiche Dosis Vitamin C intravenös die Wirkung des Insulins verstärkt.

Diese Wirkungen blieben beim Diabetiker aus und ebenfalls bei solchen Personen, die vor kurzem eine Infektionskrankheit durchgemacht hatten. Eine Erklärung für diese Tatsachen wird in der Annahme gesucht, daß in diesen Fällen ein Vitamindefizit vorgelegen habe, zu dessen Deckung der Organismus die einverleibte Versuchsmenge heranzieht und sie auf diese Weise von der Entfaltung einer Wirkung auf den Blutzucker abhält.

Von anderer Seite, von *Stoicesco* und *Gingold* [6], wird angegeben, daß das Vitamin C beim Gesunden den Blutzucker langsam, aber deutlich senkt, wenn man es in Mengen von 240 mg intravenös oder von 500 mg per os einverleibt. Außerdem sollen Blutzuckerkurven, die nach Glucosegaben ermittelt wurden, flacher verlaufen, wenn man gleichzeitig mit dem Zucker Vitamin C verabreicht.

Untersuchungen von *Altenburger* [7] suchen den Mechanismus der Vitamin C-Wirkung auf den Blutzucker zu klären. Er verabreichte Meerschweinchen, welche durch Vitamin C-Entziehung Skorbut bekommen hatten, Vitamin C und Traubenzucker. Hiernach zeigte die vorher abnorm glykogenarme Leber der Tiere einen deutlichen Glykogenansatz, welcher in diesem Maße durch Verabreichung von Traubenzucker ohne Vitamin C nicht zu erreichen war. Stärkerer Glykogenansatz nach Vitaminzusatz zu Traubenzucker als nach Traubenzuckermast allein konnte auch bei normalen Tieren gefunden werden.

Diese Beobachtungen *Altenburgers* ergänzen die Befunde *Stepps* insofern, als sie zeigen, daß der Ort der Vitamin C-Wirkung auf den Blutzucker wahrscheinlich die Leber ist. Andererseits wird durch sie die Hypothese, daß ein Vitamindefizit in bestimmten Fällen für ein Ausbleiben der Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen ist, etwas erschüttert. *Altenburgers* Befunde wurden an Tieren erhoben, die nicht nur ein hypothetisches Vitamindefizit, sondern einen manifesten Skorbut aufwiesen.

Es müßte also bei Beibehaltung der Vitamindefizit-Hypothese angenommen werden, daß die verabreichten Vitaminmengen (10 mg pro die) erst das Vitamindefizit auffüllten, d. h. den Skorbut beseitigten, bevor sie eine Wirkung auf den Blutzucker und Glykogenansatz entfalteten. Diese Annahme läßt sich aber nicht mit den tatsächlich von *Altenburger* gefundenen Verhältnissen vereinbaren, denn er fand die verstärkte Glykogenanreicherung in der Leber schon nach 3—16 Tagen, zu einer Zeit also, in der eine Ausheilung des Skorbut noch nicht eingetreten sein konnte. Seine Befunde sprechen gerade dagegen, daß in der Wirkung des Vitamin C seine antiskorbutische, eigentliche Vitamineigenschaft von der Beeinflussung des Blutzuckers zu trennen wäre, und daß die Wirkung auf den Blutzucker erst eintritt, nachdem das Vitamindefizit gedeckt wurde. Sie zeigen vielmehr, wie diese beiden Wirkungen eben am skorbutischen Tiere gleichzeitig stattfinden. Die Frage, ob die Vitamindefizit-Hypothese aufrechtzuerhalten ist, müßte dadurch zu entscheiden sein, daß man ein etwaiges Defizit durch genügend große Vitamingaben absättigt und nun untersucht, ob die vorher vermißte Blutzuckersenkung jetzt eintritt.

Es müssen noch Untersuchungen erwähnt werden, die über den Standpunkt von *Stepp* und seinen Mitarbeitern noch hinausgehen und eine regelmäßige Wirkung des Vitamin C auf den Blutzucker sowohl des Gesunden wie des Diabetikers berichten.

Roller [8] berichtet in einer Arbeit über den Einfluß der Vitamine C und A auf die Glykosurie beim Diabetes von einem Antagonismus zwischen diesen beiden: A erhöht die Glykosurie, C vermindert sie. Er fand, daß 2 g Vitamin C bei Grünkost mit 54 g Kohlehydrat den Harn zuckerfrei machen können, bei gewöhnlicher Kost seien hierzu 4—11 g nötig. In anderen Versuchen konnte er feststellen, daß 1—3 g die Zuckerausscheidung deutlich senken. Ferner konnte er bei einem Vergleich von Blutzuckerkurven, die nach einem bestimmten Versuchsfrühstück ohne und mit Verabreichung von 3 g Cebion erhalten wurden, eine Verminderung des Blutzuckeranstiegs bis zu 90 mg-% durch Vitamin C feststellen.

Schließlich muß der Vollständigkeit halber noch eine Arbeit von *Tarsitano* und *Spena* [9] angeführt werden, welche nach intravenösen Injektionen von 50 mg Vitamin C bei Gesunden keine oder eine geringe Erhöhung des Blutzuckerspiegels, bei Leberkranken aber eine Erhöhung um 6—34 mg-% im Verlauf von 3 Stunden konstatierten.

Im folgenden sollen nun Nachprüfungen der oben angeführten Befunde und eigene Untersuchungen bei verschiedener Anwendung des Vitamin C mitgeteilt werden.

1. Untersuchungen an gesunden Erwachsenen. Es wurden jeweils 2 Blutzuckerkurven von 8 gesunden Erwachsenen verglichen, von denen die eine die Normalkurve darstellte und die andere nach intravenöser Injektion von 300 mg Cebion im nüchternen Zustand erhalten wurde. Die Blutzuckerbestimmungen erstreckten sich auf $2^1/_2$ Stunden und wurden nach der Methode *Crecelius-Seifert* vorgenommen. Es kam uns darauf an, die von *Stepp* und Mitarbeitern gefundenen Blutzuckersenkungen, die nach

deren Angaben 20—50 mg-% betragen, zu reproduzieren. Auch bei skeptischer Beurteilung der Methode von *Crecelius-Seifert* muß zugestanden werden, daß Differenzen dieser Größenordnung durch sie zu erfassen sind.

Das Ergebnis war vollkommen ungleichmäßig. Bei 5 Kurvenpaaren war überhaupt kein Unterschied wahrzunehmen. Einmal verlief die Vitamin C-Kurve etwas tiefer, einmal höher als die Normalkurve, ein drittes Mal steigt sie erst um 10 mg höher, um dann im weiteren Verlauf tiefer zu bleiben.

2. Untersuchungen an Scharlachrekonvaleszenten. Hier wurde untersucht, ob intravenöse Injektion von Vitamin C irgendeinen Einfluß auf eine durch Galaktoseverabreichung hervorgerufene Hyperglykämie ausübt. Galaktose wurde deshalb gewählt, weil schon nach Verabreichung von niedrigen Mengen das Verhalten der Ausscheidung mitbeobachtet werden kann. Es wurde einmal 0,75, zweimal 0,9 g, fünfmal 1,5 g und dreimal 2 g pro Kilogramm gegeben. Untersucht wurden Kinder im Alter von 5—12 Jahren, und zwar zwischen dem 23. und 60. Tag nach Scharlachbeginn. Auch diesmal wurden jeweils 2 Kurven, eine ohne, die andere mit Injektion von 300 mg Vitamin C, miteinander verglichen.

Der Vergleich ergab 4 vollkommen parallele Kurven, 4mal verlief die Cebionkurve niedriger und 3mal höher als die Kurve ohne Vitamin C. Zu bemerken ist noch, daß an 4 Kindern der Versuch 2mal ausgeführt wurde, und daß das Ergebnis bei verschiedenen Kindern verschieden, bei jedem einzelnen aber gleichsinnig ausfiel.

Was nun die Galaktoseausscheidung angeht, so war sie in 5 Fällen nach Cebionverabreichung höher, in 3 Fällen niedriger als im Kontrollversuch und in 3 Fällen nicht zu messen.

3. Traubenzuckerbelastung bei Rekonvaleszenten. Bei drei Kindern, die nicht infektiöse Krankheiten durchgemacht hatten, wurde eine Belastung mit Traubenzucker anstatt mit Galaktose vorgenommen, und wieder wurde eine Blutzuckerkurve nach Injektion von 300 mg Vitamin C mit der entsprechenden Normalkurve verglichen. Auch hier ließen sich keine Differenzen feststellen. Es war lediglich auffallend, daß die Cebionkurve 2 Gipfel erkennen ließ.

4. Untersuchungen bei kindlichem Diabetes. Bei 7 Kindern mit Diabetes wurden jeweils 2 Blutzuckerkurven hergestellt, die eine zeigte das langsame Absinken des Nüchternblutzuckers, die andere das Verhalten des Blutzuckers nach Injektion von 300 mg Vitamin C intravenös. Es war kein Unterschied festzustellen. Ebenfalls ergab der Vergleich von Blutzuckerkurven nach Injektion von 5 Einheiten Insulin intramuskulär mit 2 entsprechenden, die nach Vitamin C-Injektion außer der Insulinverabreichung erhalten waren, keine Differenzen.

Die Glykosurie nach 300 mg Cebion intravenös zeigte in 10 Fällen im Vergleich mit den gewöhnlichen täglichen Schwankungen keinerlei regelmäßige Unterschiede. Angeregt durch die Mitteilungen *Rollers* erhielten 3 diabeteskranke Kinder 6mal 3 g Vitamin C per os, 2 davon erhielten diese Menge 2 Tage lang hintereinander. Von diesen beiden sank bei dem einen Kind die Ausscheidung, beim andern stieg sie an im Verlaufe dieser

beiden Tage. Bei der eintägigen Vitamingabe war dreimal eine Senkung, einmal eine Steigerung festzustellen.

5. Blutzuckerkurven nach „Vitaminsättigung". Schließlich wurden 10 Blutzuckerkurven von Diphtherie-Bacillenträgern und -Rekonvaleszenten gewonnen, die nach Bestimmung des Nüchternwertes 307 mg Vitamin C intravenös erhalten hatten, wonach der weitere Verlauf der Blutzuckerkurve über $1^1/_2$ Stunden verfolgt wurde. Die Blutzuckerbestimmungen wurden im physiologisch-chemischen Institut von Herrn Prof. *Schumm* nach *Hagedorn-Jensen* vorgenommen. Um nun die Einwirkung eines Vitamindefizits auszuschließen, bekamen diese Kinder an den vorherigen Tagen 600 mg Cebion per os pro die, im ganzen 3—6 g. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß diese Mengen ausreichen, um eine sog. „Ascorbinsäuresättigung" zu erreichen. *Guldager* und *Poulson* [10] fanden, daß in der Regel nach 900—3000 mg per os eine deutliche Steigerung der Ascorbinsäureausscheidung zu beobachten ist, was die Auffüllung der Vitamindepots anzeigt.

Der Verlauf aller 10 Kurven zeigt kein Sinken des Blutzuckers nach Injektion von Cebion. In allen Fällen blieb der Blutzuckerspiegel über 90 mg-%, in einigen Kurven zeigt er Schwankungen nach oben, aber nur einmal höher als 10 mg-%.

Zusammenfassung.

1. In 8 Versuchen an gesunden Erwachsenen konnte die Angabe von *Stepp* und Mitarbeitern, daß 300 mg Vitamin C intravenös den Blutzucker regelmäßig senken, nicht bestätigt werden.

2. Injektion von 300 mg Vitamin C beeinflußt den Verlauf einer Hyperglykämie nach Galaktoseverabreichung bei Scharlachrekonvaleszenten nicht.

3. Vitamin C beeinflußt in Gaben von 300 mg intravenös bei zuckerkranken Kindern weder den Blutzucker noch die Glykosurie. Mengen von 3 g per os scheinen die Zuckerausscheidung herabsetzen zu können, aber nicht gesetzmäßig.

Trotz Auffüllung eines etwaigen Vitamindefizits wurde bei 10 Kindern eine Blutzuckersenkung nach Injektion von 300 mg Vitamin C vermißt. Infolgedessen muß die Hypothese von *Stepp* und Mitarbeitern, daß ein Vitamindefizit bei Rekonvaleszenten und Diabetikern für das Ausbleiben der Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen sei, aufgegeben werden.

Literatur.

[1] *Willstaedt:* Klin. Wschr. **1935 II**, 1665—1705. — [2] *Stepp:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**, 384. — [3] *Amentano, Bentsath, Hamori, Koranyi:* Z. exper. Med. **96**, 321—372 (1935). — [4] *Kreitmair:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. **176**, 326—339. — [5] *Stepp, Schröder, Altenburger:* Klin. Wschr. **1935 I**, 933. — [6] *Stoicesco* und *Gingold:* Zit. nach Zbl. ges. inn. Med. **85**, 354 (1936). — [7] *Altenburger:* Klin. Wschr. **1936 II**. — [8] *Roller:* Med. Klin. **1936 II**. — [9] *Tarsitano* u. *Spena:* Riforma med. **1936**, 1271 bis 1277. Zit. nach Zbl. ges. inn. Med. **89**, 101 (1937). — [10] *Guldager* u. *Poulson:* Hosp.tid. (dän.) **1935**, 1029—1042. Zit. nach Zbl. ges. inn. Med. **84**, 269 (1936).

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.
Direktor: Prof. Dr. *Rietschel.*)

Zur Frage der Vitamin A-Wirkung bei der Behandlung der Rachitis.

Von
Hermann Burchard.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. September 1937.)

Die heute noch keineswegs geklärte Frage, ob es zweckmäßig ist, gleichzeitig A- und D-Vitamin für die Rachitisheilung zu verabfolgen, ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Die Bevorzugung des Lebertrans in der Rachitisprophylaxe erhielt eine Stütze durch eine Reihe amerikanischer Forscher, die vergleichende Untersuchungen über den Rachitisschutzwert des Lebertrans und des bestrahlten Ergosterins anstellten *(Barnes, Brady* u. *James*[1], sowie *De Sanctis* und *Craig*[2]*)*. Während in ihren Versuchen 3 Teelöffel Lebertran Kinder in fast 100% der Fälle vor Rachitis schützten, traten zahlreiche Rachitisfälle auf, wenn bestrahltes Ergosterin, und zwar im doppelten Wirkungswert nach Ratteneinheiten (R.E.), verwandt wurde. Auf Grund dieser Arbeiten kam *Poulsson*[3] zu der Annahme, daß bei der Rattenrachitis entsprechend der Zusammensetzung der rachitogenen Kost eine D-Avitaminose vorliege, während die menschliche Rachitis eine A- + D-Avitaminose sei, für die die Verabreichung von D-Vitamin allein eine unvollständige Behandlung darstelle. Diese Befunde wurden später von *Heß* und seiner Schule weitergeführt[4], und in vielfach umstrittener Weise ausgewertet. Unwiderlegt ist jedoch die Feststellung von *Heß* und *Lewis*[5], daß eine gleichwertige antirachitische Wirkung am Kinde mit 35—40 R.E. bestrahlter Milch, 250 R.E. Lebertran und 600—800 R.E. bestrahltem Ergosterin erzielt wird. Neue Untersuchungen von *Brockmann*[6] aus der Würzburger Kinderklinik, der als erster die reine Substanz D_3 am Krankenbette verwandte, zeigen, daß das D_3 des Lebertrans dem D_2 aus bestrahltem Ergosterin bei gleicher Dosierung in der Heilwirkung auf die kindliche Rachitis überlegen ist.

Die Frage, ob das A-Vitamin einen Anteil an der antirachitischen Lebertranwirkung hat, ist in verschiedenen Untersuchungen bei tierexperimenteller und bei menschlicher Rachitis bearbeitet worden. *Rohmer, Bellocq* und *Villemin Clog*[7] konnten durch Zugabe von Butterfett zur rachitogenen Kost die Rattenrachitis weder abschwächen noch verstärken. *Tabor, Dutcher* und *Guerrant*[8] fütterten Ratten mit einer

rachitiserzeugenden Kost und gaben zugleich Provitamin A; sie hatten den Eindruck, daß der Grad der Rachitis dadurch gegenüber den Kontrollen eher verstärkt wurde. *Imura*[9] fand, daß die Entziehung der vorhandenen geringen A-Mengen aus einem rachitogenen Futtergemisch eine Art Spontanheilung erzielte, begreiflicherweise, da das vom A-Vitamin geförderte Wachstum für das Fortschreiten der Rachitis unerläßlich ist.

Für die menschliche Rachitis konnten *Rohmer* und *Dubois*[10] feststellen, daß die Wirkung von ungenügenden Mengen und von Minimaldosen des bestrahlten Ergosterins durch Zugaben großer Mengen eines Provitamin-A-Konzentrates aus Tomaten bzw. Karotten nicht gesteigert wurde. *Püschel*[11] führte mit *Detavit,* einer Mischung von Vigantol und Vogan mit Geschmackskorregentien, eine auffallend prompte Rachitisheilung bei Kindern herbei, aus der er einen Synergismus der Vitamine A und D bei der Heilung der menschlichen Rachitis ableitete. *Thoenes*[12] pflichtet ihm darin bei. *Püschel* scheint jedoch bei der Auswertung seiner Versuche nicht beachtet zu haben, daß im Vogan, besonders in früheren Lieferungen, sehr beträchtliche Mengen von D-Vitamin enthalten sind, die bei der Berechnung der antirachitischen Einheiten des Detavits nicht berücksichtigt wurden, aber bei ihrer Auswirkung am Kinde (Vitamin D_3! s. u.) natürlich besonders in Rechnung zu ziehen sind *.

Toxische Dosen von D-Vitamin konnten im Rattenversuch durch Vogan entgiftet werden *(Groß-Selbeck*[13]*),* andererseits konnte *Thoenes*[12] durch große Vigantoldosen bei Ratten einen der A-Avitaminose ähnlichen Zustand erzeugen. Ein Antagonismus der beiden Vitamine zeigt sich auch in ihren Beziehungen zur Schilddrüse. Diese steht bekanntlich, wie hauptsächlich aus den *Nitschke*schen Untersuchungen angenommen werden muß, in ihrer Tätigkeit unter einem fördernden Einfluß des D-Vitamins, während dem A-Vitamin die Rolle eines Antagonisten des Thyroxins zukommt (*Wendt* u. a.). Auf Grund dieser Überlegungen erscheint ein Synergismus zwischen A- und D-Vitamin wenig wahrscheinlich.

Für unsere Versuchsanordnung war entscheidend, daß A-Vitamin als reines Präparat bisher wohl vereinzelt dargestellt, aber nicht erhältlich ist (mit den Provitaminen wollten wir die Fragestellung nicht komplizieren). In den A-Vitaminpräparaten, wie dem Vogan, welche Lebertrankonzentrate sind, ist es mit D-Vitamin vergesellschaftet. Für unsere Zwecke war es daher nicht möglich, etwa zu einer bestimmten Gabe von Vigantol Vogan hinzuzufügen, da hiermit auch die D-Menge beträchtlich erhöht worden wäre. Die Nichtbeachtung dieser Tatsache

* Wie die Firma Bayer, Leverkusen, mir zur Kenntnis gibt, wurden bei der Angabe der antirachitischen Einheiten des Detavits die aus dem Vogan stammenden D-Vitamin-Mengen mit berücksichtigt. Für die Auswirkung am Kinde bleibt zu beachten, daß es sich bei diesem Anteil des D-Vitamins im Detavit um D_3 handelt.

hat gelegentlich bereits zu falschen Schlüssen geführt (siehe oben) und infolge der Wirkungssteigerung durch den unbemerkten Vitamin-D_3-Zusatz an einen Synergismus von A und D glauben lassen. Andererseits erschien es zu unsicher, entsprechend dem D-Wert des zugegebenen Vogans einfach die Vigantoldosis zu vermindern. Dies war auch deswegen nicht angängig, weil im Vogan als Lebertranpräparat Vitamin D_3 vorliegt und ein Vergleich der Wirkung des D_3 mit der des D_2 beim Menschen noch nicht bekannt war.

Wir wählten daher folgenden Weg: als D-Vitaminquelle benutzten wir ein Vogan mit der Lieferungsnummer 349, dessen D-Wert von der Firma E. Merck, Darmstadt, im Rattenversuch bestimmt worden war und das uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Es enthielt im Kubikzentimeter etwa 1000 R.E. D-Vitamin. Es ist hierbei zu betonen, daß dieser D-Wert nicht für alle Voganlieferungen verallgemeinert werden darf; er lag vielmehr früher meist wesentlich höher. Für das von uns benutzte Präparat galt also etwa, daß 10 Tropfen in R.E. berechnet einem Tropfen Vigantol entsprachen. Jedoch ist zu beachten, daß das D-Vitamin des Vogans das D_3 darstellt und daß es daher nicht ohne weiteres mit dem des Vigantols (D_2) verglichen werden kann. Der Vitamin A-Wert, auf den alles Vogan einheitlich eingestellt ist, also auch unser Präparat 349, beträgt 120000 R.E. pro Kubikzentimeter.

In unseren Versuchen verabreichten wir in der einen Reihe von Fällen an rachitische Kinder das unveränderte Vogan 349, also die Vitamine A und D_3 gemeinsam, in einer 2. Reihe aber das Vitamin D_3 allein, nachdem wir das Vitamin A vorher durch Erhitzen im Luftstrom zerstört hatten.

Methodik. Das Vogan, das von A-Vitamin befreit werden sollte, erhitzten wir 3 Stunden lang unter Durchperlen eines starken Luftstromes in einem bei 103° C siedenden Salzwasserbade, so daß eine Temperatur des Vogans von etwa 100° erhalten wurde. Wir gingen also ähnlich vor wie *McCollum* und Mitarbeiter[14], die auf diesem Wege erstmalig die Existenz des 4. Vitamins bewiesen.

Zum Nachweis der Zerstörung des Vitamins A diente die Probe mit Arsentrichlorid. Ein Tropfen unerhitztes Vogan wurde in 1 ccm Aceton verdünnt. 1 Tropfen dieser Verdünnung ergab mit 1 ccm Arsentrichlorid eine intensive Blaufärbung, die allmählich in Purpur überging. Mit erhitztem Vogan trat keine blaue, sondern eine gelbbraune Farbe auf.

Mit unverdünntem Vogan blieb die Probe auch nach der 3stündigen Erhitzung des Vogans im Luftstrom noch positiv. Eine längere Erhitzung, wie sie *McCollum* angewandt hatte, wurde jedoch unterlassen, um nicht wo möglich eine unerwünschte Verminderung des D-Vitamins zu erhalten. Vorliegende Angaben über die Beständigkeit des D_2 bei 115 bzw. 125° gelten nicht für forcierten Sauerstoff-

kontakt. Noch vorhandene Spuren des A-Vitamins spielten zunächst für die Fragestellung keine Rolle, ebensowenig bestand Veranlassung, die Kinder A-vitaminfrei zu ernähren. In dieser Hinsicht wurde es lediglich vermieden, Vollmilch sowie Butter in Form von Einbrenne zu geben.

Die Tropfenzahl des Vogans pro Kubikzentimeter war vor und nach dem Erhitzen gleich. Eine meßbare Einengung des Volumens fand durch das Erhitzen nicht statt.

Bei der Auswahl der behandelten Fälle wurden nur solche mit schwerer Rachitis in Betracht gezogen. Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Bestimmungen des organischen Phosphors (P) im Serum nach *Bell-Doisy-Briggs* wurden alle 8—10 Tage wiederholt.

Serie 1. Es handelte sich um *8 mit nicht erhitztem Vogan behandelte Kinder*, die sämtlich eine klinische Rachitis mit erniedrigtem P und röntgenologisch typische Veränderungen der distalen Diaphysenenden des Vorderarms aufwiesen.

Serie 2. 9 Kinder wurden mit erhitztem Vogan behandelt. Die beschränkte Anzahl schwerer Rachitisfälle machte es nötig, in die Serie 2 auch 3 Kinder mit hineinzunehmen, die eine ausgesprochene Rachitis mit P-Senkung, jedoch keine röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen hatten. In den anderen 6 Fällen waren röntgenologisch ausgesprochen pathologische Befunde vorhanden.

Die Kinder der beiden Serien lagen teils wegen verschiedener Erkrankungen, teils aus sozialen Gründen, nur einzelne mit der Hauptdiagnose Rachitis in der Klinik bzw. im Säuglingsheim. Die Verteilung der Fälle hinsichtlich der Schwere der Begleitkrankheiten und der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes war in beiden Serien etwa gleichwertig, ebenso hinsichtlich des Körpergewichtes (in jeder Serie durchschnittlich 7,2 kg). Die einzelnen Fälle erhielten 8 oder 10 Tage, einzelne länger, 3 oder 4×10, in einem Falle 2×10 Tropfen täglich. Die pro Kilogramm Körpergewicht verbrauchten Voganmengen betrugen in Serie 1 50, in Serie 2 48 Tropfen durchschnittlich. Die Bedingungen zur Erprobung des erhitzten und des nicht erhitzten Vogans waren demnach in beiden Serien als gleichwertig anzusehen.

Hervorgehoben sei, daß die Möglichkeit einer Spontanheilung, bei den sich zum Teil bis in den Mai 1937 hinziehenden Behandlungszeiten durch die Verfolgung der P-Werte normaler Heimkinder mit beginnender Rachitis kontrolliert wurde. Spontanes Ansteigen der P-Werte trat in den in Frage kommenden Monaten bei unbehandelten Kindern nicht ein.

Ergebnisse.

A. Ansteigen des anorganischen P im Serum. Betrachtet man die beigefügten Kurven, so findet man, daß in beiden Serien fast durchweg ein Anstieg zu verzeichnen ist, der in einigen Fällen früher, in anderen später einsetzt (Abb. 1 und 2).

Ein als Versager anzusprechender Fall in Serie 2 (Fall Maria König) hatte einen schweren geschwürig nekrotischen Prozeß infolge eines großen zerfallenden Hämangioms. In Serie 1 fällt das späte Ansprechen des Falles Karla Grimm auf, der keinen besonders schweren Allgemeinzustand bot. Dieses Kind erhielt nur 7 Tage 3×10 Tropfen. Bei der gleichen Dosis erhitzten Vogans zeigte ein Kind

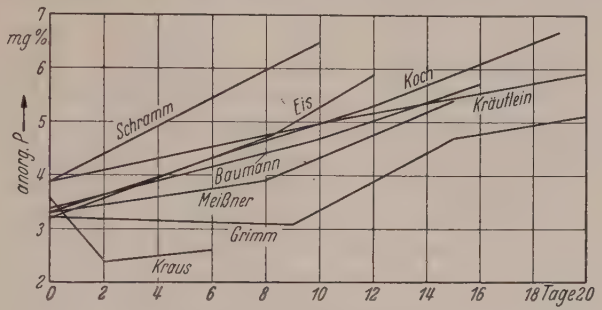


Abb. 1. Nicht erhitztes Vogan (Serie 1).

mit gleichem Gewicht (7 kg) der Serie 2, Eduard Reuther, das an sehr schwerer Rachitis mit Kyphoskoliose litt, einen raschen Anstieg. Aus Serie 1 scheidet Fall Hubert Kraus für den Vergleich der P-Werte aus wegen anfänglicher Phosphatstauung bei manifester Tetanie. Weitere Beobachtung war hier nur röntgenologisch möglich, da das Kind entlassen wurde.

Die Geschwindigkeit, mit der die Werte steigen, scheint wenig von den Ausgangswerten abzuhängen. Um wenigstens den Versuch einer

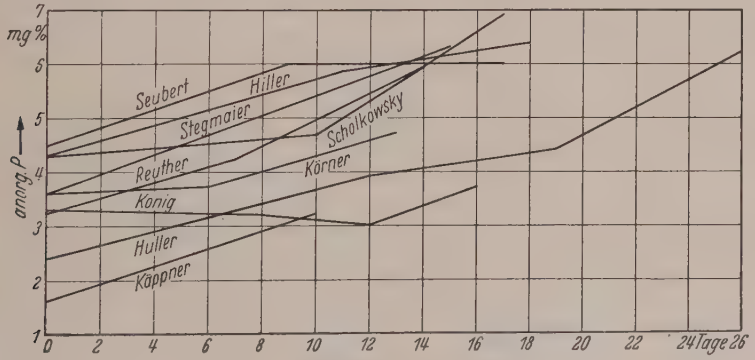


Abb. 2. Erhitztes Vogan (Serie 2).

zahlenmäßigen Erfassung zu machen, habe ich die nach 10 Tagen erreichte durchschnittliche Zunahme des P errechnet und in beiden Serien etwa den Wert 0,9 mg gefunden. Diese Berechnung kann selbstverständlich bei der geringen Zahl der Fälle und der Verschiedenheit der Ausgangswerte nur einen ungefähren Anhaltspunkt bieten. Die durchschnittlich erreichte P-Erhöhung war also bei erhitztem und nicht erhitztem Vogan gleich.

B. Röntgenologisches Verhalten. Nach Schnelligkeit und Intensität der Kalkeinlagerung werden die Urteile abgestuft in (+), + und + +.

Serie 1 (nicht erhitztes Vogan). *7 Fälle* +: 2 Kinder 10 Tage 3×10 Tropfen, 5 Kinder 10 Tage 4×10 Tropfen. *1 Fall* (+): Karla Grimm, 7 Tage 3×10 Tropfen, erst sehr spät eintretende röntgenologische Besserung.

Serie 2 (erhitztes Vogan). *3 Fälle* + +: Marianne Stegmeier, 7 Tage 4×10 Tropfen, Helmut Hiller, 10 Tage 4×10 Tropfen, Eduard Reuther, 7 Tage 3×10 Tropfen. Bei der Nachuntersuchung am 8.—14. Tage bestanden bei diesen 3 Kindern schon auffallend starke Kalkeinlagerungen. *1 Fall* +: Adolf Huller, 27 Tage 2×10 Tropfen, gegenüber den vorigen deutlich langsamere Heilung. *Ein Fall* (+), das schon erwähnte Kind mit der chronischen Ulceration, welches lange Zeit refraktär blieb und erst spät Heilungsvorgänge zeigte. Der 6. Fall dieser Serie, der röntgenologische Veränderungen aufgewiesen hatte, konnte nicht weiter verfolgt werden.

Hand in Hand mit der röntgenologischen Ausheilung erfolgte die klinische Besserung.

Trotz der geringen Anzahl der Kinder ist die Tatsache, daß die Serie 2 wesentlich günstiger abschneidet als die Serie 1, im Sinne einer besseren therapeutischen Wirkung des erhitzten Vogans auf die röntgenologisch erkennbaren Veränderungen zu werten. Bindende Schlüsse können jedoch erst nach einer an größerem Material erfolgenden Nachprüfung gezogen werden.

Schlußfolgerung.

Aus den mitgeteilten Ergebnissen folgt, daß das verwandte Vitamin D_3 allein zum mindesten die gleiche therapeutische Wirkung an Kindern ausübte wie in Anwesenheit großer Mengen von A-Vitamin, ja es besteht sogar der noch durch weitere Untersuchungen zu bekräftigende Eindruck einer Überlegenheit der alleinigen D_3-Wirkung. Die Frage, ob durch Zerstörung des A-Vitamins antirachitische Kräfte frei werden, wäre auch am Tierversuch nachzuprüfen. In diesem Zusammenhange sind die Versuche von *Bomskov* und *Seemann*[16] von Interesse; Mengen von 0,2—0,3 ccm Vogan täglich führten bei jungen Ratten zu rachitisähnlichen Veränderungen. Am florid rachitischen Tier hob 0,1 ccm Vogan die Wirkung des D-Vitamins auf und verhinderte die Heilung der Rachitis. Es erhebt sich die Frage, ob die bekannte rachitisfördernde Wirkung der Überernährung mit einer reichlichen Anwesenheit von A-Vitamin in manchen Fällen in Zusammenhang gebracht werden kann. Wir hatten den Eindruck, daß die Verordnung einer reichlichen und besonders einer fettreichen Ernährung größere Vigantolmengen zur Heilung der Rachitis erfordert. Hier wäre allerdings nach-

zuprüfen, ob nicht durch etwaige Fettverluste in den Stühlen in derartigen Fällen ein Teil des Vitamins D der Resorption entzogen wird und daher nicht zur Wirkung kommt.

Die Feststellung, daß das A-Vitamin die rachitisheilende Wirkung des Vitamins D zum mindesten nicht fördert, braucht nicht gegen eine Verwendung des Lebertrans zu sprechen, sofern er ausreichend dosiert und nachweislich genommen wird, ganz abgesehen davon, daß besondere Fälle eine Verabreichung des A-Vitamins aus anderen Gründen erforderlich machen können. Auch mit dem Detavit hatten wir sehr günstige klinische Ergebnisse, selbst bei schweren Rachitisformen, bei denen 4 Teelöffel täglich gegeben werden mußten. Demgegenüber fanden wir das wegen seines ausgezeichneten Geschmacks geschätzte Sanostol bei einer Reihe von Säuglingen weniger geeignet, da eine röntgenologisch nachweisbare Heilung erst nach einer Steigerung der Menge auf bis zu 4 Eßlöffel täglich nach recht langer Zeit erfolgte. Es muß dies deshalb hervorgehoben werden, weil die Gefahr gutgläubiger Verordnung derartiger angenehm schmeckender Kräftigungsmittel zu antirachitischen Zwecken durch den Arzt, noch mehr aber ihre Anwendung durch die von der Reklame beeindruckten Mütter leider groß ist.

Es ist dringend zu wünschen, daß die Vigantolprophylaxe als die einfachste Form, die bei einiger Belehrung völlig ungefährlich ist, für die Rachitisfürsorge immer mehr zur Selbstverständlichkeit wird. Neue Perspektiven eröffnen sich hier durch die Möglichkeit einer einmaligen Gabe, deren Technik für die Prophylaxe entsprechend abzuändern sein würde. Wieweit das D_3 das D_2 verdrängen wird, läßt sich noch nicht übersehen. Aber auch die Erfahrungen, die mit einer allgemeinen Anreicherung der Verbrauchsmilch in den Molkereien mit D-Vitamin gemacht wurden, sollten für die endliche Erreichung einer wirksamen Rachitisbekämpfung wieder in Betracht gezogen werden.

Am Schlusse möchte ich auf ein Nebenergebnis meiner Untersuchungen hinweisen: sie bestätigen die Resultate *Brockmanns* über die recht geringen therapeutisch erforderlichen Mengen des Vitamins D_3. Bei dem für die behandelten Kinder geltenden Durchschnittsgewicht von 7,2 kg entsprach die pro Kur durchschnittlich verbrauchte Voganmenge in R.E. einer 10tägigen Behandlung mit 2×2 Tropfen Vigantol täglich für das einzelne Kind.

Zusammenfassung.

1. Vogan Nr. 349 erwies sich ebenso in unverändertem Zustande wie auch nach Zerstörung des in ihm enthaltenen A-Vitamins als wirksames Rachitisheilmittel.

2. Das von A-Vitamin befreite Vogan wirkte auf den anorganischen Phosphor des Serums etwa im selben Maße steigernd, auf die röntgeno-

logisch nachweisbare Kalkeinlagerung deutlich stärker als das unveränderte Ausgangsprodukt.

3. Die für eine deutliche Rachitisheilung erforderlichen Mengen des im Vogan enthaltenen Vitamins D_3 lagen unter den im allgemeinen bei Vigantolbehandlung erforderlichen D_2-Mengen.

Literatur.

[1] *Barnes, Brady* and *James:* Amer. J. Dis. Childr. **39**, 45 (1930). — [2] *De Sanctis* and *Craig:* J. amer. med. Assoc. **94**, 1285 (1930). — [3] *Poulsson:* Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 664. — [4] *Heß, Weinstock* and *Rivkin:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 665 (1930). — [5] *Heß* and *Lewis:* J. amer. med. Assoc. **101**, 181 (1933). — [6] *Brockmann, Herbert:* Klin. Wschr. **1937 II**, 1383. — [7] *Rohmer, Bellocq* et *Villemin Clog:* C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 27 (1931). — [8] *Tabor, Dutcher* and *Guerrant:* J. Nutrit. **12**, 39 (1936). — [9] *Imura:* Trans. jap. path. Soc. **20**, 44 (1930). — [10] *Rohmer* et *Dubois:* Rev. franç. Pédiatr. **6**, 604 (1930). — [11] *Püschel:* Kinderärztl. Praxis **1935**, 198. — [12] *Thoenes:* Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 2079. — [13] *Groß-Selbeck:* Klin. Wschr. **1935 I**, 61. — [14] *McCollum, Simmonds, Becker, Shipley:* Bull. Hopkins Hosp. **33**, Nr 376, 229 (1922). — [15] *Lüttringhaus:* Handbuch der biologischen Arbeiten, Abt. V, Teil 3, B, H. 8, S. 1253. — [16] *Bomskov* u. *Seemann:* Z. exper. Med. **89**, 771 (1933).

Hamburg, Univ.-Krankenhaus Eppendorf, Univ.-Kinderklinik.

(Aus dem Kinderkrankenhaus Karlsruhe/B. — Vorstand: Prof. Dr. *Otto Beck.*)

Über Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Fettzufuhr.

Von

Emil Höllischer,

Karlsruhe.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 24. August 1937.

In der Frage der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Fettzufuhr sind bereits einige jedoch widersprechende Beobachtungen gemacht worden. Ich erinnere an die Arbeiten von *Knauer, Schönfeld, Panoff* u. a. Kann der menschliche Organismus aus Fetten Kohlehydrate bilden oder nicht, das ist die Frage, die ebenso wie den eben genannten Arbeiten auch der vorliegenden zugrunde liegt.

Knauer z. B. stellte fest, daß nach Fettbelastung ähnlich wie nach Zufuhr von Kohlehydraten ein Anstieg des Blutzuckers beinahe gesetzmäßig eintritt. Hierzu im Gegensatz beobachteten *Schönfeld* und Mitarbeiter, außerdem *Panoff* u. a. eine Neigung des Blutzuckers zum Absinken. Untersucht wurden dabei von allen Autoren wahllos stoffwechselgesunde wie auch stoffwechselgestörte Kinder. Mir kam es besonders darauf an, zu untersuchen, ob es lediglich eine Eigenheit des intermediären Stoffwechsels des diabetischen Kindes sei, aus Fetten Kohlehydrate zu bilden, oder ob diese Fähigkeit auch dem gesunden Organismus zukommen würde. Aus diesem Grunde wurde bei meinen Untersuchungen streng zwischen stoffwechselgesunden und stoffwechselgestörten Fällen unterschieden.

Rein technisch ist zu bemerken, daß die Fettbelastungen morgens nüchtern mit 50 g Olivenöl, und die Blutzuckerbestimmungen nach *Hagedorn-Jensen* ausgeführt wurden.

Bei 20 stoffwechselgesunden Kindern ergab sich folgendes: In 11 Fällen zeigen die Blutzuckerkurven eine deutliche Neigung zum Abfall auf Werte, die zwischen 15—45% unterhalb des Nüchternwertes liegen. Diese Hypoglykämie tritt bereits nach einer $^1/_4$ Stunde ein und erreicht ihren stärksten Ausschlag nach $^3/_4$—1 Stunde nach der Fettbelastung. *Schönfeld* konnte dieselbe Wahrnehmung machen. Hierzu kommen weitere 8 Fälle, deren Blutzuckerkurven nur wenig absinken, oder auch ungefähr den Nüchternwert halten. Mit anderen Worten 19 der 20 untersuchten Kinder beantworten die Fettbelastung nicht, wie *Knauer* fand, mit einer Hyperglykämie, sondern in völliger Übereinstimmung mit den anderen Autoren ergibt sich eine deutliche Hypo-

glykämie, seltener tritt der Fall ein, daß der Blutzuckerspiegel weder einen Ausschlag nach oben noch nach unten zeigt. Vergleiche Abb. Kurve 1, 15.

Die einzige beachtenswerte Erhöhung des Blutzuckerspiegels nach Belastung mit 50 g Olivenöl konnte ich von einem $4^1/_2$jährigen Mädchen erhalten, das eine Glomerulonephritis mit geringfügigem Sedimentbefund hatte. Erhöhte Körperwärme bestand nicht, auch handelte es sich nicht um ein „adipöses" Kind, das nach *Knauer* ganz besonders ausgeprägt die umstrittene Hyperglykämie zeigen soll. Eine Erklärung für die tatsächliche Hyperglykämie in diesem Falle ist augenblicklich nicht sicher möglich, jedoch kann diese einzige Ausnahme in der vorliegenden Untersuchungsreihe das Bild der übrigen Kurven nicht beeinträchtigen (vgl. Abb. Kurve 11).

Bei den stoffwechselgestörten Kindern handelt es sich um 3 Diabetiker, die auf Kohlehydrate und Insulin eingestellt waren. Während der Untersuchungstage konnte bei sämtlichen Kindern kein Zucker im Harn nachgewiesen werden. Auch hier finden wir zweimal ein eindeutiges Abfallen der Blutzuckerwerte, im dritten Falle bewegt sich die Kurve in Höhe des Nüchternwertes. Die vielleicht zu erwartende Hyperglykämie hat sich damit auch in diesen Fällen nicht bestätigen können (vgl. Abb. Kurve 26 und 25).

Das einzige Ergebnis, das bei einem noch nicht eingestellten Kinde gewonnen werden konnte, läßt nach den bisherigen Feststellungen einen nicht zu erwartenden Verlauf der Kurve erkennen. Es wurde nämlich die überraschende Beobachtung gemacht, daß sie Blutzuckerwerte nach der Fettbelastung immer mehr in die Höhe gehen und schließlich bis zu 221 mg-% betragen. Es liegen also Schwankungen des Blutzuckers vor, wie wir sie nur beim sog. *Staub*schen Versuch beim zuckerkranken Kinde zu erwarten gewohnt sind, wo ja infolge mangelhafter Ausschüttung von Insulin die Blutzuckerkurve nicht zur Norm zurückkehrt, sondern immer mehr in die Höhe geht (vgl. Abb. Kurve 21).

Man sieht also, daß es sich hier um eine sehr nachhaltige Erhöhung des Blutzuckerspiegels handelt. Dazu ist noch folgendes zu bemerken: Das 4jährige Mädchen hatte am Abend zuvor, unmittelbar nach der Einweisung 10 E. Insulin bekommen, da es im Harn 4% Zucker ausgeschieden hatte. Während der Zeit der Fettbelastung am folgenden Morgen waren im Harn 0,3—2,3% Zucker festzustellen. Der Organismus, der, noch nicht durch diätetische Maßnahmen und regelmäßige Insulingaben unterstützt, außerstande ist, den Blutzucker auf gleichbleibender Höhe zu halten, zeigt also an Hand der Kurve eindeutig Insuffizienzerscheinungen der Insulinausschüttung. Denn anzunehmen, daß es sich hier um eine im intermediären Stoffwechsel stattfindende Umwandlung von Fett in Kohlehydrate bzw. in Zucker handeln würde, dürfte in Anbetracht des bis jetzt Erkannten nicht sehr wahrscheinlich

sein, ohne jedoch die Möglichkeit des Zuckeraufbaues aus Fetten ganz ablehnen zu wollen. In Verfolgung dieser Möglichkeit würden die Ergebnisse der stoffwechselgestörten Fälle 21, 22, 25, 26 nachstehenden Gedankengang entstehen lassen: Der nicht eingestellte Diabetes müsse die Möglichkeit haben, Zucker aus Fetten herstellen zu können, wie das Bild der Kurve 21 vermuten lassen würde. Durch unsere Behandlung der Zuckerkrankheit erreichen wir aber zweierlei:

1. Durch regelmäßige Insulingaben ermöglichen wir dem Körper, den Zuckerspiegel im Blut auf gleicher Höhe zu halten, d. h. der Körper kann mit Hilfe des zusätzlich gegebenen Insulins den Zucker wieder in ausreichender Menge abbauen und als Glykogen in den Körperdepots ablagern. Damit haben wir beim eingestellten Diabetes — gegenüber dem nichteingestellten — als neu hinzukommenden Faktor das Insulin in seiner den Blutzucker senkenden Wirkung gesehen. Es besteht demnach immer noch die Möglichkeit, daß bei dem auf Insulin eingestellten Diabetes zwar Kohlehydrate hergestellt werden können, daß aber gleichzeitig als Folge der Wirkung des Insulins die angenommene Zunahme an Kohlehydraten im Körper unseren Untersuchungsmethoden unerkannt bleiben würde. Auf die Unwahrscheinlichkeit des eben Gesagten möchte ich später erst eingehen.

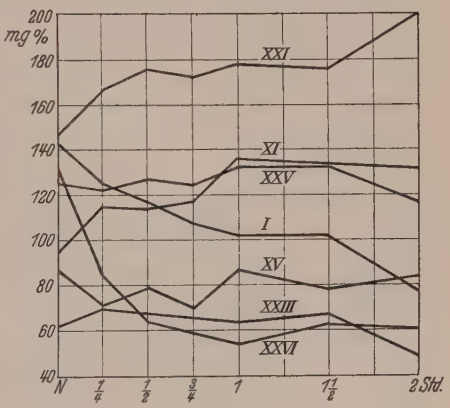


Abb. 1.

2. Durch entsprechende Verabfolgung in der diätetischen Behandlung der Zuckerkrankheit bezwecken wir eine verminderte Zuckerbildung, und damit gleichzeitig eine Verarmung an Kohlehydraten im Stoffwechselhaushalt. Es wäre verständlich, wenn der Körper versuchen würde, diesen Kohlehydratmangel mit Hilfe einer anderen Quelle wieder aufzufüllen, indem er aus anderen zugeführten Stoffen, z. B. aus Eiweiß oder gar aus Fetten Kohlehydrate bilden würde. In Erwägung dieser Überlegung lag es nahe, den Organismus künstlich zu zwingen, aus Fetten, sofern er überhaupt dazu in der Lage ist, Kohlehydrate zu bilden. Wir gaben daher zwei 9jährigen stoffwechselgesunden Jungen über 48 Stunden ketogene Kost, was gleichbedeutend ist mit fast völligem Entzug der Kohlehydrate bei gleichzeitiger Überschwemmung des Organismus mit Fetten. Die ketogene Kost bestand aus 15 g Kohlehydrate, 1 g Eiweiß pro Kilo Körpergewicht, und der Rest des Calorienbedarfs, der etwa auf 130% des Grundumsatzes angesetzt war, wurde durch Fette gedeckt. An dem diesen 48 Stunden folgenden Morgen

wurde dann unsere Fettbelastung wie üblich ausgeführt. Das Ergebnis der beiden Belastungen war völlig gleichlautend und eindeutig.

Trotz des äußerst geringen und ungenügenden Angebotes von Kohlehydraten über 2 Tage konnte aus den überreichlich vorhandenen Fetten nicht einmal die notwendige Menge Zucker gebildet werden, um die physiologische Höhe des Blutzuckers zu gewährleisten. Die Nüchternbestimmungen der beiden vorbehandelten Kinder ergaben 63 und 52 mg-%, also weit unter der Norm liegende hypoglykämische Werte. Die Belastung mit 50 g Olivenöl hätte, wenn der fragliche Kohlehydrataufbau irgendwie möglich wäre, nun endlich einen unverkennbaren Anstieg des Blutzuckers bringen müssen. Aber das Gegenteil trat ein (vgl. Abb. Kurve 23).

Tabelle der Untersuchungen 1—26.

Nr.	Alter Jahre	Krankheit	Nüchtern	¼ Std. mg-%	½ Std. mg-%	¾ Std. mg-%	1 Std. mg-%	1½ Std. mg-%	2 Std. mg-%
1	6	Impetigo	143	125	118	107	102	102	78
2	5	Verbrennung	85	81	76	90	93	90	91
3	9	Ekzem	103	107	100	91	109	105	96
4	9	Polio. ant. acuta	112	100	94	100	85	98	89
5	10	Endokarditis	102	96	100	89	84	91	82
6	6	Gonorrhöe	78	71	71	64	73	64	69
7	4	Tbc. Infiltrat	89	89	94	84	87	96	96
8	4	Osteomyelitis	117	99	95	93	81	81	97
9	4	Pyurie	115	105	107	101	120	112	103
10	5	Scharlach	110	93	85	89	89	87	87
11	4	Nephritis	95	115	115	118	136	134	131
12	3	Skrophulose	103	83	90	84	108	103	86
13	6	Asthma bronch.	106	92	85	85	86	88	85
14	3	Impetigo	95	80	82	90	81	66	84
15	5	Masern	88	72	79	70	88	79	84
16	7	Scharlach	142	115	111	105	97	111	110
17	12	Scharlach	111	106	100	99	95	106	98
18	13	Scharlach	97	90	95	82	91	91	84
19	4	Scharlach	117	81	75	81	102	114	91
20	3	Bronchitis	120	111	109	98	100	106	102
21	4	Diabetes (nicht eingest.)	146	168	175	175	177	175	221
22	4	Diabetes (eingest.)	204	210	205	200	193	181	171
23	9	Polio. ant. acuta, ketogene Kost	63	70	68	66	63	66	50
24	9	Ekzem, ketogene Kost	52	41	59	66	61	64	55
25	11	Diabetes (eingest.)	125	122	127	125	132	134	117
26	12	Diabetes (eingest.)	134	86	65	59	54	63	61

Daraus dürfte meines Erachtens sicher als erwiesen gelten, daß eine Umwandlung von Fetten in Kohlehydrate, auch im zuckerkranken Organismus nicht möglich ist. In Erkennung dieser Tatsache sehe ich mich gezwungen, den in Kurve 21 beim nicht eingestellten Diabetes wiedergegebenen Anstieg des Blutzuckerspiegels auf die insuläre Pan-

kreasinsuffizienz zurückführen zu müssen. Die Ergebnisse von *Hirsch-Kaufmann* und *Knauer* über deren Untersuchungen mit Fettbelastungen können demnach in vollem Umfange auf Grund dieser Tatsachen nicht bestätigt werden. Damit ist die Übereinstimmung meiner Ergebnisse mit *Schönfeld* und *Panoff* gegeben. Die von *Panoff* angegebenen Werte der Hypoglykämie von 20—30% entsprechen auch meinen Erfahrungen. Durch die Vorbehandlung mit ketogener Kost konnte unter ungünstigen Verhältnissen die Richtigkeit der Hypoglykämie nach Fettbelastung erwiesen werden.

Diese Ergebnisse geben uns die Möglichkeit, in der diätetischen Behandlung der Zuckerkrankheit eine fehlende Calorienmenge durch Fett zu decken, ohne dabei fürchten zu müssen, den Patienten durch eine etwaige Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu gefährden. An der Tatsache aber, daß die Ernährung des Diabetes mit der sog. freien Kost nach *Stolte* die zweckmäßigste ist, ändern diese Feststellungen nichts.

Zusammenfassung.

An Hand von 26 Fettbelastungen, die bei stoffwechselgesunden sowie bei stoffwechselgestörten Kindern (Diabetiker), außerdem bei 2 mit ketogener Kost vorbehandelten stoffwechselgesunden Jungen angestellt worden sind, kann als Ergebnis folgendes berichtet werden: Eine Fettbelastung mit 50 g Olivenöl wird vom stoffwechselgesunden Kinde in 95% nicht mit einer Hyperglykämie, wie *Knauer* meint, beantwortet, sondern es folgt darauf in 55% eine deutliche Hypoglykämie, in 40% ein Gleichbleiben des Blutzuckerspiegels. Auch beim stoffwechselgestörten Kinde finden wir nach einer Fettbelastung keine Hyperglykämie. Nicht einmal unter ungünstigen Verhältnissen — wie es bei 2 mit ketogener Kost vorbehandelten der Fall ist — ist der Organismus imstande, aus Fetten Kohlehydrate zu bilden. Mit dieser Tatsache ist auch der bei einem nicht eingestellten zuckerkranken Kinde festgestellte Anstieg des Blutzuckers nach der Fettbelastung als Insuffizienz der Insulinausschüttung zu erklären. Somit kann eine fettreiche Ernährung des diabetischen Kindes keine Gefahr in sich bergen im Sinne einer unbeabsichtigten Hyperglykämie.

Literaturangabe.

Hirsch-Kaufmann u. *Hans Knauer:* Med. Klin. **1933 I**, 536. — *Paasch, Gertrud* u. *Herbert Schönfeld:* Mschr. Kinderheilk. **59**, 181. — *Schönfeld, Herbert.* Mschr. Kinderheilk. **61**, 432. — *Panoff, Asparuch:* Mschr. Kinderheilk. **60**, 194.

Kinderkrankenhaus Karlsruhe/B.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg.
Ehemaliger Direktor: Prof. *Freudenberg*.)

Der klinische Wert der Quaddelprobe bei den Ernährungsstörungen des Säuglings.

Von
Liselotte Schauer,
Vol.-Assistentin.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Oktober 1937.)

1. Geschichtliches.

Im Jahre 1923 fanden die Amerikaner *McClure* und *Aldrich* eine technisch einfache Methode, die eine Beurteilung des Wassergehaltes der Gewebe, speziell der Haut, anstrebte. Es war der „intradermal salt solution test" oder die Quaddelprobe. Mittels dieser Methode wird die Zeit bestimmt, innerhalb welcher eine durch 0,2 ccm einer 0,8% Kochsalzlösung gesetzte Intradermal-Quaddel verschwindet. Diese Zeit nannten sie „disappearance time", Quaddelzeit (Q.Z.). Die genannten Autoren untersuchten gesunde Kinder und Erwachsene und fanden Normalzahlen von 60—90 Min. Bei Nephritikern mit Ödemen und im präödematösen Stadium war die Q.Z. verkürzt.

1926 veröffentlichten *Guggenheimer* und *Hirsch* eine ähnliche Probe mit Normosallösung und bestätigten die Ergebnisse von *McClure* und *Aldrich*. In den folgenden Jahren fanden die Amerikaner *Baker* bei Diphtherie und Scharlach, *Harrison* bei lobärer Pneumonie, *Kunde* bei verschiedenartigen Ödemen eine Verkürzung der Q.Z. *Lash* fand erniedrigte Werte bei Frauen während der Eklampsie, *Lovett* eine Verkürzung der Resorptionszeit bei Scharlachkranken, *Olmstead* bei herzkranken Kindern. *Cohen* fand für die Q.Z. eine Abhängigkeit von der Injektionsstelle, und zwar verschwand die Quaddel am schnellsten an den unteren Extremitäten, am langsamsten an den Armen, während bei Injektionen in die Bauchhaut Mittelwerte gefunden wurden. Eine erste Arbeit mit systematischer Berücksichtigung des Lebensalters wurde 1928 von *Leonhardt* veröffentlicht. Er fand im Gegensatz zu allen bisherigen Arbeiten eine Abhängigkeit der Q.Z. vom Alter, und zwar, daß die Q.Z. mit zunehmendem Alter eine merkliche Verlängerung erfährt. Die von ihm gefundenen Normalwerte sind in folgender Tabelle 1 wiedergegeben.

Ferner fand *Leonhardt* eine Verkürzung der Q.Z. bei pastösen Kindern und Frühgeburten.

Nach *Beck* besteht eine Verkürzung der Q.Z. bei Säuglingen, allerdings wurden keine Unterschiede zwischen gesunden und exsudativen

Tabelle 1.

Alter	Zahl der Kinder	Maximum in Min.	Minimum in Min.	Durchschnitt in Min.
3 Wochen bis 12 Monate	16	42	18	29
1— 5 Jahre	12	50	21	34
6—12 Jahre	15	78	40	52

Säuglingen gefunden. *Frenkiel* und *Mandels* lehnten dann die *McClure*sche Reaktion als klinisch unbrauchbar ab, da sie bei wiederholt angestellten Versuchen an demselben Kind ungleiche Werte und zum Teil sogar große Differenzen erzielten. Ebenso steht *Kostyal* dem klinischen Wert der Quaddelprobe kritisch gegenüber; er gibt aber zahlreiche Fehlerquellen an, die zum Erlangen einigermaßen genauer Werte berücksicht werden müssen.

Tabelle 2.

Alter	Durchschnittswerte in Min.
1—14 Tage	11,3
2—4 Wochen	9,6
4—8 Wochen	10,9
2—6 Monate	19,0

Eine größere Arbeit liegt aus dem Jahre 1930 von *Baar* und *Benedikt* vor, die systematische Prüfungen an Säuglingen und größeren Kindern vornahmen. Uns interessieren hier nur ihre Bestimmungen für die Säuglingsperiode, und die von den genannten Autoren gefundenen Normalwerte von 72 gesunden Säuglingen seien hier kurz wiedergegeben (in Tabelle 2).

Tabelle 3.

Alter	Normaler Wert in Min.	Wert bei exsudativen Kindern in Min.
9—12 Monate	19,0	9,4

Somit bestätigten sie die Angaben von *Leonhardt* über die zunehmende Verlängerung der Q.Z. mit dem Alter. Ebenfalls sahen sie eine Verkürzung der Resorptionszeit bei exsudativen und pastösen Säuglingen, wie Tabelle 3 zeigt:

Ferner fanden sie bei fieberhaften Erkrankungen, bei Tetanie und bei Fettsucht zumeist kurze Quaddelzeiten, allerdings keine einheitlichen Werte.

2. Eigene Untersuchungen an Normalen.

Wir machten uns nun zur Aufgabe, die Quaddelprobe, deren klinischer Wert bisher nur in der Bestimmung der Ödembereitschaft liegt, vor allem bei ernährungsgestörten Säuglingen einer Prüfung zu unterziehen, da gerade auf diesem Gebiete in der Literatur bisher nur spärliche, ungenaue und zum Teil widersprechende Ergebnisse vorliegen.

Zuvor eine paar Worte über unsere Technik, da schon von ihr viel für die Genauigkeit der Ergebnisse abhängt. Als Injektionsflüssigkeit wählten wir 0,1 ccm Ringerlösung und setzten damit eine intracutane Quaddel auf der Streckseite eines Unterarmes. Verwendet wurden ganz feine Kanülen (Nr. 20), deren Spitze nach dem Einstich noch gerade durch

Tabelle 4.

Nr.	Name	Alter in Mon.	Gewicht	Q.Z. in Min.	Nahrung
1	Siegfried	1/4	3500	3	200 Frauenmilch (FM)
2	Hoffmann	3/4	3500	9	150 FM, 450 1/2 Moll-Milch (s. Anm. 1 in Tab. 16)
3	Menz	1	3800	10	700 FM
4	Knieriem	1 1/4	4100	7	200 FM, 550 1/2 Moll-Milch
5	Ritz	1 1/2	3900	11	650 FM, 100 1/2 Moll-Milch
6	Michel	2	4200	13	500 FM, 300 1/2 Moll-Milch
7	Bätz	2	3500	13	700 1/2 Moll-Milch
8	Gerke	2 1/4	5000	10	850 1/2 Moll-Milch
9	Pape	3	5300	17	650 1/2 Moll-Milch, 180 2/3 Milch (s. Anm. 2 in Tabelle 16)
10	Müller	3 1/2	5400	10	750 2/3 Milch, 180 1/2 Moll-Milch
11	Dittmar	3 1/2	5100	12	900 2/3 Moll-Milch (s. Anm. unten)
12	Fuchs	3 1/2	5800	21	720 2/3 Milch (s. Anm. unten), 120 1/2 Moll-Milch, 60 FM
13	Neidhardt	4	5900	22	500 1/2 Moll-Milch, 180 Banane, 150 Zwiebackbrei (s. Anm. unten)
14	Guthke	4 1/2	5700	18	650 2/3 Milch, 100 Gemüse, 100 Zwiebackbrei
15	Strakbein	4 1/2	5400	17	700 2/3 Milch, 600 Gemüse
16	Mohn	4 1/2	6000	15	900 2/3 Milch
17	Rocht	4 1/2	5700	15	700 2/3 Milch, 200 Gemüse
18	Alten	4 1/2	6100	15	700 2/3 Milch, 200 Gemüse
19	Wahl	5	6100	20	700 2/3 Milch, 200 Gemüse, 200 Zwiebackbrei
20	Henkel	5	5600	24	400 1/2 Moll-Milch, 400 2/3 Moll-Milch
21	Velte	5 1/4	6100	18	500 2/3 Milch, 200 Gemüse, 200 Zwiebackbrei
22	Hoffmann	6	6400	17	500 2/3 Milch, 200 Gemüse, 200 Zwiebackbrei
23	Steinburg	6	6200	17	700 1/2 Moll-Milch, 200 Banane
24	Pinding	6	6000	19	500 2/3 Moll-Milch, 150 Banane, 150 Gemüse
25	Keil	6 1/2	7400	19	500 2/3 Milch, 200 Gemüse, 200 Mondaminbrei (s. Anm. unten)
26	Brahn	6 1/2	6300	21	Wie oben
27	Göring	7 1/2	8100	20	„ „
28	Brehm	7 1/2	6500	27	„ „
29	Veidt	8	7900	17	„ „
30	Fink	8	7200	20	400 2/3 Moll-Milch, 200 Gemüse, 200 Banane
31	Wiegand	8	7400	24	Wie oben
32	Nickol	8	8000	26	500 2/3 Milch, 200 Gemüse, 200 Mondaminbrei
33	Kühl	8	7000	23	Wie oben
34	Hoos	9	9000	26	400 2/3 Moll-Milch, 200 Gemüse, 200 Banane
35	Wili	10	9100	26	Wie oben
36	Lückhoff	10	8700	31	Vollmilch, Gemüse, Mondaminbrei
37	Roll	10 1/2	8500	30	„ „ „
38	Rüdiger	10 1/2	8800	26	„ „ „
39	Wähler	11	9700	38	„ „ „
40	Rau	12	9700	24	„ „ „
41	Deutsch	12	9000	32	„ „ „
42	Dietrich	12	8800	26	„ „ „

2/3 Moll-Milch besteht aus: 2/3 Vollmilch, 1/3 5% Mehlsuppe, 5% Nährzucker, 0,4% Calcium lacticum.

2/3 Milch besteht aus: 2/3 Vollmilch, 1/3 5% Mehlsuppe, 5% Zucker.

Zwiebackbrei besteht aus: Vollmilch, 12% Zwieback, 5% Zucker.

Mondaminbrei besteht aus: Vollmilch, 5% Mondamin, 5% Zucker.

die Haut hindurchschimmern mußte. Ob man sich in der richtigen Hautschicht befand, zeigte der Widerstand, der sich bei der Injektion bot, ferner nach gesetzter Quaddel die völlige Anämie der Injektionsstelle. Geprüft wurde dann, wie auch frühere Autoren angaben, durch Palpation. Eine traumatische Quaddel wurde unberücksichtigt gelassen.

Sämtliche Versuche wurden an Säuglingen nach 4stündiger Nahrungspause angestellt, zumeist am Nachmittag kurz vor der Nahrungsaufnahme, um nahezu gleiche Reaktionsphasen von alimentärer Seite her auszuwerten.

Wir untersuchten zunächst *42 völlig gesunde und eutrophische* Säuglinge eines Säuglingsheimes, um für unsere Technik gültige Normalwerte aufzustellen. In Tabelle 4 sind die gefundenen Werte nach dem Alter geordnet aufgestellt. In 4 verschiedene Altersstufen eingeteilt, ergeben sich für die einzelnen Gruppen folgende Durchschnittswerte:

Tabelle 5.

Alter in Mon.	Zahl der Fälle	Max.-Wert in Min.	Min.-Wert in Min.	Durchschnitt in Min.
1/2— 2	7	13	3	9
2— 4	6	22	10	15
4— 6	11	24	15	18
6—12	18	38	17	26

Zwischen den Maximalwerten und Minimalwerten der einzelnen Gruppen besteht ein mehr oder weniger großes Intervall; auch sind die Minimalwerte der nächst höheren Gruppe durchweg kleiner als die Maximalwerte der nächst niederen Gruppe. Die Ursache ist eben darin zu suchen, daß der Wasserhaushalt auch nicht für jedes Kind eines bestimmten Alters einer festen Norm entspricht, sondern auch da Variationsbreiten bestehen. Man kann sich also nicht auf feste Zahlen festlegen, sondern immer nur die Durchschnittswerte in Vergleich setzen. Übereinstimmend mit den Arbeiten früherer Autoren *(Leonhardt, Baar* und *Benedikt)* können auch wir mit zunehmendem Alter eine Verlängerung der Q.Z. feststellen, und die von uns gefundenen Werte stimmen mit den von *Baar* und *Benedikt* angegebenen befriedigend überein.

Die bekannten Veränderungen von Wassergehalt und Wasseravidität der Gewebe in Abhängigkeit vom Alter können (wie auch schon *Baar* und *Benedikt* annahmen) die Verkürzung der Q.Z. in den ersten Lebensmonaten bzw. die allmähliche Verlängerung der Q.Z. mit zunehmendem Alter befriedigend erklären.

3. Untersuchungen bei Ernährungsstörungen.

Wir stellten die Quaddelprobe an etwa 50 Kindern an, zum Teil in Versuchsreihen mit mehrfacher Wiederholung. Die Ergebnisse unserer Prüfungen sind in Tabelle 6 zusammengestellt. In dieser Tabelle ist lediglich eine Anordnung nach dem Alter der kranken Kinder getroffen und nicht nach der Art der Ernährungsstörungen. Bekanntlich herrschen

fließende Übergänge zwischen den einzelnen Formen und Stadien derselben. Standardwerte für die verschiedenen klinischen Gruppen können nicht aufgestellt werden.

Über den jeweiligen Ernährungszustand der Säuglinge unterrichtet der Vergleich zwischen Ist- und Sollgewicht, das bei jedem Kinde, bezogen auf seine tatsächliche Größe, in der Tabelle 6 mit angegeben ist. Ferner zeigt die Angabe über die Hautfalte (HF.), die Dellenprobe an der Tibiakante (Delle) und den Muskelwulst (MW.) den Haut- und Gewebszustand der betreffenden Säuglinge an. Die Stärke des Zeichens der HF. kennzeichnen die kleinen Kreuze; so bedeutet z. B. +++ eine während etwa 1 Min. stehende HF., (+) eine eben angedeutete, ∅ keine Verlängerung des Verstreichens der HF. Das Phänomen der HF. wird allgemein als Exsikkosezeichen gewertet. Die Dellenprobe weist auf Elastizitätsverlust hin, der gleiche Ätiologie haben kann. Der Muskelwust an der Stamm-

Tabelle 6.

Nr.	Name	Alter in Monaten	Ist-Gewicht	Soll-Gewicht	Erkrankung	Q.Z. in Min.	Besonderes
1	Reitz	1	3000	4000	Ablaktationsdyspepsie	40	HF. (+), Hgb. 96,5 Erythro. 4,5 Mill.
		1½	3500	4300	o. B.	24	HF. ∅
2	Peter	1¼	3400	4100	Dyspepsie, Dystrophie	35	HF. (+)
3	Riebeling	1¼	3200	4000	Dyspepsie, Dystrophie	45	HF. (+)
4	Dallwig	1¼	2600	4100	Atrophie, Exsikkose	20	HF. ++, Delle +
5	Schreckert	1¼	3600	4200	Pylorusstenose	24	HF. +
6	Wilke	1¼	3800	4200	Pylorusstenose	19	HF. (+)
		1½	3600	4300	Pylorusstenose, Exsikkose	33	HF. +
		1¾	4000	4400	Pylorusstenose	21	HF. ∅
7	Lauer	1¼	3200	4300	Pylorusstenose, Exsikkose	47	HF. ++
8	Aßmann	1¼	3000	4200	Exsikkose, Ikterus	21	HF ++, Delle +
9	Lepper	1½	3900	4500	Akute Dyspepsie	40	Prätoxisch, MW. +
10	Jäckel	1½	1500	4000	Schwere Atrophie, Exsikkose	91	HF.+++,Hgb.14 Erythro. 7,4 Mil
11	Lohaus	2	2700	4600	Habituelles Speien	24	MW. +
12	Reuter	2	3100	4900	Dyspepsie, Dystrophie Exsikkose	50	HF. +, MW. +, Hgb. 104%, Erythro. 4,14 Mi
		2	3000	4900	Dyspepsie, Dystrophie, Exsikkose	80	HF. ++, MW. + Hgb. 104%, Erythro. 4,4 Mill.
		2½	3200	5000	Dyspepsie, Dystrophie, o. B.	55	HF. +, Hgb. 104 Erythro. 4,3 Mil
13	Frank	2	2400	5000	Pylorusstenose	27	
14	Schenk	2	3300	4900	Pylorusstenose, Exsikkose	40	HF. ++
15	Dersch	2	3400	4600	Pylorusstenose, Exsikkose	45	HF. ++, Hgb. 88. Erythro. 4,3 Mil
16	Seibel	2½	2800	5100	Atrophie	35	HF. (+), Hgb. 92. Erythro. 5,2 Mil
		3	2800	5200	Atrophie	45	HF. +
17	Petri	2½	4100	5000	Ablaktationsdyspepsie	27	HF. +, Delle +, Hgb. 75,9%, Erythro. 4,16 Mi

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Name	Alter in Monaten	Ist-Gewicht	Soll-Gewicht	Erkrankung	Q.Z. in Min.	Besonderes
Seim	$2^1/_2$	2700	3500	Atrophie, Exsikkose	60	HF. ++
	$2^1/_2$	3200	3500	Atrophie	34	HF. (+)
Becker	$2^1/_2$	3300	4000	Pylorusstenose	41	HF. +, Hgb. 102%, Erythro. 4,3 Mill.
Sauer	3	3500	4800	Dystrophie, Exsikkose	42	HF. ++, Hgb. 127%, Erythro. 4,8 Mill.
	$3^1/_2$	3800	5000	Dystrophie	24	HF. ø
Georg	3	4400	5000	Akute Dyspepsie, Exsikkose	54	HF. ++, Hgb. 92%, Erythro. 4,6 Mill.
Schmidt	3	4700	5800	Dyspepsie, Dystrophie	35	
Esefeld	3	3600	5600	Akute Dyspepsie, Toxikose	90	HF. ++
	3	3700	5600	Akute Dyspepsie	30	HF. ø
Feußner	4	4200	6200	Dyspepsie, Dystrophie	35	HF. (+)
Schmidt	5	3400	3400	Atrophie, Exsikkose	60	HF. ++, MW. +
	$5^1/_2$	3600	4900	Atrophie	30	HF. ø
Born	5	3900	6000	Dyspepsie, Dystrophie	35	HF. (+), MW. (+)
Born	$5^1/_2$	5400	6500	Atrophie, Exsikkose	53	HF. ++, MW. +, Hgb. 87,1%, Erythro. 4,35 Mill.
North	$5^1/_2$	6000	6300	Dyspepsie, Exsikkose	24	HF. +, neigt zu Ekzem
	6	6200	6500	—	16	
Appel	7	5600	7400	Dystrophie, Dyspepsie	40	Hgb. 63%, Erythro. 3,3 Mill.
Walk	18	6300	10200	Herter-Heubner	40	Hgb. 92%, Erythro. 5,48 Mill.
Grebe	31	5500		Schwere Atrophie bei Niemann-Pick	78	

muskulatur bei Säuglingen ist nach der Auffassung von *Freudenberg* dagegen kein Exsikkosezeichen, sondern steht mit dem durch die Dystrophie veranlaßten biochemischen Gewebsumbau der Muskulatur in Zusammenhang.

In der Zusammenstellung der Tabelle 6 fällt sofort auf, daß sämtliche Ernährungsstörungen mit einer beträchtlichen Verlängerung der Q.Z. einhergehen. Wir konnten allerdings die festgestellten Werte nicht mit einem Vorversuch zu gesunden Zeiten bei demselben Kind in Vergleich setzen, sondern es blieb hier lediglich ein Vergleich mit gleichaltrigen gesunden und eutrophischen Kindern übrig. Bis auf die wenigen Ausnahmen der akuten und der Ablaktationsdyspepsien ist zu sagen, daß sämtliche Kinder schon seit einiger Zeit an einer Ernährungsstörung erkrankt waren, entweder häufig erbrochen hatten, zahlreiche dünne und schleimige Stühle gehabt hatten, Gewichtsstillstand oder Gewichtsdefizite aufwiesen und so allmählich in den Zustand der Dystrophie oder Atrophie hineingeglitten waren. Eine klinische Beschreibung der Einzelfälle erübrigt sich.

Eine Betrachtung der Tabelle 6 zeigt, daß 36mal bei Ernährungsstörungen Q.Z. und Zustand der Gewebe vergleichend geprüft wurden.

Legt man nun die in Tabelle 4 bei Eutrophikern gefundenen Zahlen zugrunde, so ergibt sich die höchst auffällige Tatsache, daß nur in einem einzigen Fall (Nr. 28) eine Q.Z. bei einer Ernährungsstörung gefunden wurde, die unter dem aus den Normalfällen abgeleiteten Mittelwerte der zugehörigen Altersstufe liegt oder ihm gleichkommt. Der genannte Einzelfall betrifft ein Ekzem im Moment der Besserung nach einer Dyspepsie und ist ungezwungen mit der Hydrolabilität der Ekzematiker zu erklären. *Die Q.Z. ist bei Ernährungsstörungen verlängert.*

Die Tatsache, daß Ernährungsstörungen zur Verlängerung der Q.Z. Veranlassung geben, läßt sich noch auf einem anderen Wege aus den Daten der Tabelle 6 ableiten. Legt man nicht den Mittelwert, sondern den Maximalwert der Q.Z. für die Altersstufe bei den untersuchten Eutrophikern als Grenzwert zur Aufstellung einer Verlängerung der Q.Z.

Tabelle 7.

Grad der Exsikkose nach der Verlängerung des Verstreichens der HF.	Zahl der Fälle	Prozentische Steigerung der Q.Z. über den Durchschnittswert der Normalfälle gleichen Alters	Prozentische Steigerung der Q.Z. im Mittel über die Normalfälle gleicher Altersstufe
HF. +++	1	1011	—
HF. ++	12	222—888	423
HF. +	8	133—611	336
HF. (+)	8	194—500	304
HF. ∅	5	167—266	205

zugrunde, so ergibt sich, daß nur 2mal bei einer Ernährungsstörung ein Wert unter dem Maximalwert der Normfälle der zugehörigen Altersstufe ermittelt wurde. Diese beiden Ausnahmefälle betreffen abermals das Ekzemkind mit Dyspepsie (Nr. 28). Daß die Q.Z. bei Ekzem Besonderheiten aufweist, wurde bereits erwähnt. Unsere Tabelle ermöglicht noch eine weitere Feststellung, nämlich die Beziehung der verlängerten Q.Z. zum Grade der Exsikkose. Wir ordnen diese nach dem Grade des Zeichens der HF. und setzen sie in Vergleich mit dem Mittelwert der Altersstufe, indem wir die prozentuale Steigerung über diesen berechnen. Wiederum sind die Grenzwerte dieser Berechnung und der Mittelwert angegeben in Tabelle 7.

Wir folgern, daß die Verlängerung der Q.Z. mit der Exsikkose in Zusammenhang steht, wie sie sich im Hautfaltenzeichen zu erkennen gibt. Wir folgern weiter, daß die Q.Z. ein noch feineres Reagens als dieses Zeichen darstellt, indem auch bei normalem Verhalten desselben die Q.Z. noch verlängert sein kann.

Auch eine Betrachtung solcher Fälle, die wiederholt untersucht wurden, wie Fall 1, 6, 12, 16, 18, 19, 23, 25 und 28 lehrt das gleiche. *Mit einer Verschlimmerung der Symptome und zunehmender Exsikkose verlängert sich die Q.Z., mit dem Abklingen und Schwinden verkürzt sie sich.*

Bei den jetzt folgenden Versuchen hatten wir Gelegenheit, zunächst das nicht ernährungsgestörte Kind, dann den Beginn und das Stadium der vollen Entwicklung der Ernährungsstörung und schließlich auch die Genesung klinisch und mittels der Quaddelprobe zu beobachten.

Beim Kinde Geßner, Abb. 1, Tabelle 8 handelt es sich um einen gesunden Säugling mit einem beginnenden Ekzem. Im Laufe unserer Behandlung stellte sich bei dem bisher, abgesehen von seinen Hauterscheinungen, gesunden Kinde eine Dyspepsie mit ihren Folgeerscheinungen ein. Wie aus Kurve und Tabelle ersichtlich, fiel das Körpergewicht allmählich ab, blieb dann einige Tage konstant, um dann noch

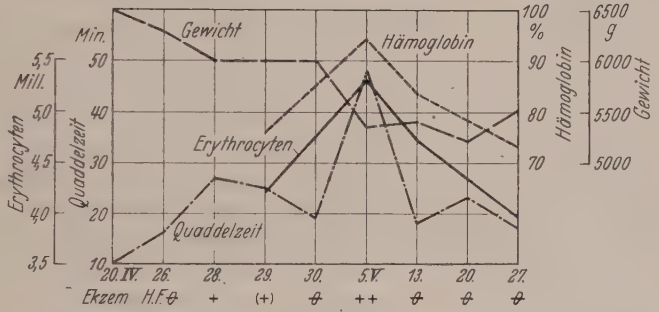


Abb. 1.

weiter zu sinken. Am 5. 5. war der Tiefstand erreicht, das Kind hatte nur noch ein Gewicht von 5350 g. Während der ganzen Zeit hatte sich schon eine Veränderung des Turgors bemerkbar gemacht. Die anfangs gute Turgescenz war nach und nach verlorengegangen, die Haut war jetzt welk und schlaff. Am 5. 5. zeigte das Kind die typischen Symptome der Exsikkose, die eindrückbare Delle an der Tibiakante, eine während 1 Min. stehende HF., tiefliegende Augen und eingesunkene Fontanelle. Mit der allmählichen Entwicklung der Exsikkose ging eine Eindickung des Blutes parallel, die Hgb.-Werte betrugen am 5. 5. 93,7% gegenüber 75,9%, und 5,28 Mill. Erythrocyten gegenüber 4,18 Mill. vorher. Das

Tabelle 8.

Datum	Gewicht	Q.Z. in Min.	Hgb. %	Ery.	Besonderes
20. 4.	6500	10			Ekzem
26. 4.	6300	16			HF. ø
28. 4.	6000	27			HF. +
29. 4.	6000	25	75,9	4,18	HF. (+)
30. 4.	6000	19			HF. ø
5. 5.	5350	48	93,6	5,28	HF. ++, Delle +
13. 5.	5400	18	83,5	4,70	HF. ø
20. 5.	5200	23			HF. ø
27. 5.	5500	17	73,0	3,94	HF. ø

Kind Geßner war allmählich in den Zustand der Exsikkose hinübergeglitten.

Entsprechend den Beobachtungen, die bei Kindern mit Ekzem gemacht wurden, war die Q.Z. anfangs beträchtlich verkürzt und betrug nur 10 Min. Mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfuhr die Q.Z., trotz Zunahme des Ekzems, eine allmähliche Verlängerung und erreichte am Tage der manifesten Exsikkose ihren Maximalwert von 48 Min. Mit steigender Gewichtskurve, Rückkehr normaler Blutwerte und Besserung des Hautturgors kehrte auch die Q.Z. annähernd wieder zur Norm zurück. Es wurde zwar nicht wieder der Ausgangswert von 10 Min. erreicht, aber es darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß das Kind nun im Zustand der Dystrophie war. Sehr anschaulich zeigt die graphische Darstellung in Kurve 1 wie mit sinkendem Gewicht die Q.Z. immer länger wird und die Blutwerte immer höher steigen. Handelt es sich bei dem $6^1/_2$ Monate alten Kinde Geßner auch um ein schon vor der Ernährungsstörung hydrolabiles Kind, so zeigt der Versuch doch, daß es die Exsikkose ist, die die bedeutende Verlängerung der Q.Z. hervorruft. Die allmähliche Zunahme der Dauer der Resorptionszeit fiel in das Stadium der latenten Exsikkose, die wohl durch die Quaddelprobe kenntlich gemacht, klinisch aber noch nicht zu erfassen war. Die klinisch manifeste Exsikkose hat auch den höchsten Quaddelwert.

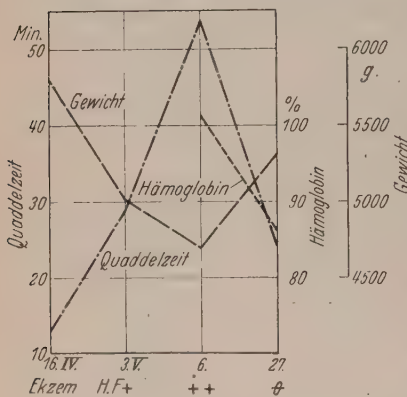


Abb. 2.

Ähnlich wie beim Kinde Geßner liegen die Verhältnisse bei dem 5 Monate alten Kinde Kißling, Abb. 2, Tabelle 9. Hierbei handelt es sich um ein eutrophisches Kind mit einem Gesichtsekzem. Es war während des klinischen Aufenthaltes infolge seiner Umsetzung auf die zur Behandlung nötige Ekzemnahrung dyspeptisch geworden und nahm mehr und mehr an Gewicht ab. Schon am 3. 5. zeigt die Q.Z. eine stärkere Verlängerung gegenüber dem ersten Werte, auch machen sich schon die ersten klinischen Anzeichen einer drohenden Exsikkose bemerkbar

Tabelle 9.

Datum	Gewicht	Q.Z. in Min.	Hgb. %	Ery.	Besonderes
16. 4.	5800	13			Ekzem
3. 5.	5000	29			HF. +
6. 5.	4700	54	114		HF. ++, Delle +
27. 5.	5300	24	85,9	4,58	o. B.

Tabelle 10.

Datum	Gewicht	Q.Z. in Min.	Hgb. %	Ery.	Besonderes
20. 4.	4200	15	87	4,3	Ekzem
18. 6.	4000	42	110	6,3	HF. ++

(HF. +). Wasserzufuhr per os führt nicht mehr zur Besserung, das Kind kommt am 6. 5. in den Zustand der manifesten Exsikkose mit hochgradiger Eindickung des Blutes und hat einen Quaddelwert von 54 Min. Es bekommt an diesem Tage eine subcutane Infusion von Ringer- und Traubenzuckerlösung, die nur sehr langsam resorbiert wird. Noch am nächsten Tage hat das Kind große teigige Pakete zu beiden Seiten des Thorax an den Infusionsstellen. $^1/_2$ Monat später ist die Dyspepsie geheilt, bei dem etwas dystrophierten Kinde bleibt gleichwohl die Q.Z. gegenüber dem Ausgangswert noch etwas verlängert.

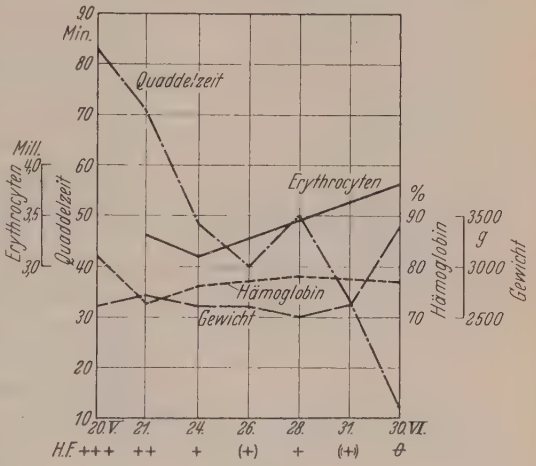


Abb. 3.

Ebenso wie in den beiden ersten Fällen haben wir es bei dem 6 Monate alten Kinde Weigel, Tabelle 10, auch mit einem Ekzemkind zu tun, bei dem eine chronische Dyspepsie zu einer stärkeren Dystrophie und schließlich zu einer Exsikkose führte.

Die Q.Z. ist auch in dem letzten Stadium wieder beträchtlich erhöht. Bei dem später geheilten Kinde ist kein neuer Versuch gemacht worden.

Etwas anders lagen die Verhältnisse bei den beiden nächsten Säuglingen. Beim Kinde Regenbogen, Tabelle 11, Abb. 3 traf eine akut

Tabelle 11.

Datum	Gewicht	Q.Z. in Min.	Hgb. %	Ery.	Besonderes
20. 5.	2600	83	82,5		HF. +++, Delle +, MW. +
21. 5.	2700	71	71,9	3,32	HF. ++, MW. +
24. 5.	2600	48	75,9	3,16	HF. +
26. 5.	2600	40			HF. (+)
28. 5.	2500	50	77,0		HF. +
31. 5.	2600	33			HF. ((+))
30. 6.	3400	12	77,0	3,88	o. B.

einsetzende Dyspepsie ein schon durch eine chronische Ernährungsstörung atrophisches Kind. Wir fanden am 1. Tage einen extrem hohen Quaddelwert von 83 Min. In nahezu 1 Woche trat eine ausgesprochene Besserung des Allgemeinzustandes ein. Das anfangs hochgradig dyspeptische Kind erbrach nicht mehr, hatte jetzt normale Stühle, die Haut war nicht mehr so welk wie bei der Einlieferung, die große Fontanelle im Niveau.

Die Exsikkose war geschwunden, dagegen bestand die Atrophie noch nach wie vor. Dementsprechend hatte die Q.Z. einen bedeutend niederen Wert angenommen, lag aber mit ihrer Dauer von 33 Min. noch weit über dem Durchschnittswert, der für ein 3 Monate altes Kind zu erwarten wäre. Für die noch bestehende Erhöhung ist der Zustand der Atrophie verantwortlich zu machen. 1 Monat später war das Kind völlig gesund, von der Atrophie war nichts mehr zu erkennen außer einem gewissen Längendefizit, bezogen auf das Alter des Kindes. Das Gewicht betrug 3400 g, die Q.Z. nur 12 Min. und lag sogar etwas unter dem Durchschnitt, der bei einem 4 Monate alten Kinde nach Tabelle 5 15 Min. beträgt.

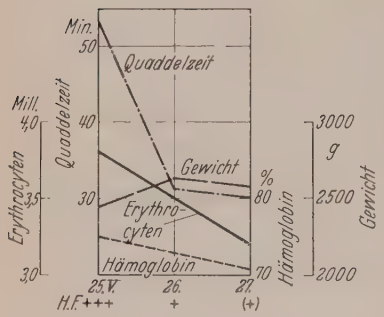


Abb. 4.

Ebenso kam das $1^1/_2$ Monate alte Kind Lauber, Tabelle 12, Abb. 4 in einem hochgradig atrophischen Zustand und zugleich mit den Zeichen einer starken Exsikkose in unsere Klinik. Entsprechend fanden wir einen hohen Quaddelwert von 53 Min. am Tage der Einlieferung. Schon nach 3 Tagen, am 27. 5., geht die Resorptionszeit auf 30 Min. zurück, parallel verlaufend mit dem Verschwinden der Exsikkose. Infolge einer neu einsetzenden akuten Dyspepsie verschlimmerte sich der noch immer sehr gefährdete Zustand des Kindes derartig, daß es am 28. 5. starb und somit weitere Untersuchungen unmöglich wurden.

Tabelle 12.

Datum	Gewicht	Q.Z. in Min.	Hgb. %	Ery.	Besonderes
25. 5.	2400	53	74,7	3,8	HF. +++, MW. +, Delle +
26. 5.	2550	31			HF +
27. 5.	2500	30	70,6	3,24	HF (+)

Auf Grund unserer bisherigen Versuche wäre zu sagen, daß bei sämtlichen Ernährungsstörungen eine Verlängerung der Resorptionszeit der intracutan gesetzten Quaddel gefunden wurde. Wir konnten aber daneben bei allen Kindern den mehr oder weniger starken Wasserverlust

klinisch feststellen, wie die Angaben über HF. und Hgb.-Werte deutlich machten.

Es blieb daher nun weiterhin die Frage zu erörtern: Wie verhalten sich ernährungsgestörte Säuglinge ohne klinisch faßbare Zeichen der Exsikkose? Dementsprechend haben wir *dystrophische und atrophische Säuglinge ohne klinische Zeichen des Wasserverlustes* einer Prüfung unterzogen und die Ergebnisse unserer Untersuchungen in der Tabelle 13 zusammengestellt. Wir sind uns darüber klar, daß auch bei diesen Kindern ein Wasserverlust im Laufe der Entwicklung der Dystrophie oder Atrophie wahrscheinlich stattgefunden hatte. Zur Zeit des Versuches spielten aber Verdauungsstörungen der Kinder keine Rolle (außer Fall 3) und die Kinder befanden sich in einer solchen Wasserbilanz, daß keine Zeichen des Wasserverlustes vorlagen.

Wie aus der Tabelle 13 ersichtlich ist, haben wir es bei den atrophischen und dystrophischen Kindern ohne Exsikkose auch mit einer Verlängerung der Q.Z. zu tun, und zwar liegen die Werte bei den atrophischen Kindern

Tabelle 13.

Nr.	Name	Alter in Mon.	Ist-Gewicht	Soll-Gewicht	Erkrankung	Q.Z. in Min.	Besonderes
1	Freese	$1^1/_2$	3700	4300	Pylorusstenose, geheilt	26	HF. ∅, MW. +
		$1^1/_2$	3700	4300	Pylorusstenose, geheilt	24	HF. ∅, MW. +
2	Heuser	2	3300	5000	Pylorusstenose, Dystrophie	25	HF. ∅, MW. +
3	Guthke	$2^1/_2$	4200	5000	Ablaktations-dyspepsie	22	HF. ∅
		4	5700	6000	o. B.	17	
4	Hornberg	3	3500	5200	Atrophie	20	HF. ∅, MW. +
5	Bamberger	4	4400	5600	Dystrophie	22	HF. (+), MW. +
6	Jungmann	4	3000	4100	Atrophie	35	HF. ∅, MW. +
7	Eckel	7	4900	7600	Atrophie	29	HF. ∅, MW. +
		8	5700	7900	Atrophie	31	
8	Damm	7	6300	7900	Herter-Heubner	27	HF. ∅
		$7^1/_2$	6200	7900	Herter-Heubner	31	HF. (+)
		9	7800	8500	Herter-Heubner	17	HF. ∅
9	Döll	12	6900	8900	Dystrophie	34	HF. ∅
10	Regenbogen	12	8000	9500	Dystrophie	35	HF. ∅

noch höher als bei den dystrophen. Verglichen mit den Zahlen, die bei Kindern mit Anzeichen der Exsikkose gefunden wurden, muß man allerdings doch sagen, daß bei diesen das Verschwinden der Intracutanquaddel bedeutend längere Zeit beansprucht.

Wir fanden in der Literatur nur einen Hinweis darauf, daß ein entsprechender Befund schon erhoben worden war. *Ribadeau-Dumas* und *Tisserand* fanden eine Verlängerung der Resorptionszeit bei Athrepsie, womit in der französischen pädiatrischen Literatur fortgeschrittene Atrophie bezeichnet wird. Mit diesen Autoren stehen wir im Gegensatz

zu den Angaben von *Baar* und *Benedikt*. Diese fanden bei einer schweren Atrophie, bei 2 Fällen von Dyspepsie und 2 Fällen von Dystrophie eine Verkürzung der Q.Z. Sie haben allerdings nicht angegeben, in welchem Zustand, ob im akuten oder gebesserten, sie ihre Prüfungen vorgenommen haben. Auch fehlen bei ihnen Angaben über die HF. und die Hgb.-Werte. Die genannten Autoren setzen die Verkürzung der Q.Z. in Beziehung zu der erhöhten Quellbarkeit der Muskulatur bei Atrophie, die von *Schiff* und *Stransky* experimentell gefunden wurde. Es ist uns nicht möglich, die Differenz unserer Befunde hinsichtlich des Verhaltens der Q.Z. bei Atrophie gegenüber denen von *Baar* und *Benedikt* aufzuklären. Wir vermuten, daß wir andersartige Fälle untersuchten. Bekanntlich gibt es Fälle von Atrophie mit manifesten oder latenten Ödemen. Es sei an den „hydrämischen Mehlnährschaden" in diesem Zusammenhange erinnert. Bei solchen Fällen wäre natürlich eine Verkürzung der Q.Z. zu erwarten.

Wir fanden nur in einem Falle bei einer Atrophie eine etwas verkürzte Q.Z., bei dem Kinde Regenbogen (Tabelle 11) am 30. 6., und das war zu einer Zeit, als das Kind wieder gesund und eine langsam aber stetig ansteigende Gewichtskurve seit 1 Monat zeigte. Keineswegs können wir die Angaben von *Frenkiel* und *Mandels* bestätigen, die ohne Ausnahme bei Fällen von Dekomposition eine außerordentlich kurze Q.Z. fanden und angeben: Die Quaddel, kaum entstanden, war schon verschwunden, und die Dauer derselben betrug nur wenige Minuten. Die Autoren lehnten, wie wir schon eingangs erwähnten, die Q.Z. als klinisch unbrauchbar ab, da sie in mehreren Fällen bei der Wiederholung der Probe in einigen Tagen bis Wochen keine Konstanz der Dauer der Reaktion feststellen konnten, und sogar große Unterschiede zwischen 10 Min. und 111 Min. bei einem Kinde mit Otitis media fanden. Auch wir sahen große Schwankungen bei unseren Reihenuntersuchungen (s. Tabellen 8 bis 12), obgleich wir stets unter denselben Bedingungen unsere Probe anstellten. *Bei unseren Versuchen war es aber der wechselnde klinische Befund und stets veränderte Allgemeinzustand, der die Schwankungen bedingte.* Die genannten Autoren geben nun allerdings an, daß der Krankheitsverlauf und die Gewichtskurve keine Veränderungen aufwiesen, die mit diesen unterschiedlichen Werten in Zusammenhang gebracht werden konnten. Sie geben aber nicht an, zu welcher Tageszeit sie ihre Versuche anstellten, ob die Kinder nüchtern waren, ob sie gerade Wasser aufgenommen hatten oder ob noch andere Momente, wie akzidentelle Erkrankungen, Fieberschübe, Ernährungswechsel oder andere Umstände, welche die Quaddelwerte zu beeinflussen vermögen, vorlagen. Es steht fest, daß jeder Befund davon abhängt, in welcher Reaktionsphase die Probe ausgeführt wird. Eine zu beliebiger Zeit angelegte Quaddel gibt keine Grundlage zu Vergleichen. Die Kinder dürfen bei dem Versuch unbedingt mehrere Stunden (mindestens 4) keine Nahrung aufgenommen haben.

Bei eutrophischen und gesunden Kindern fanden wir bei unserer Technik auch in wiederholten Versuchen annähernd die gleichen Werte, z. B.:

Kind Neidhardt	1. Versuch	= 22 Min.		
	2. „	= 19 „		
Kind Hoos . .	1. „	= 26 „		
	2. „	= 21 „	(nach 4 Tagen)	
	3. „	= 24 „	(„ 6 „)	

Wir können also die schlechte Bewertung der Quaddelprobe durch *Frenkiel* und *Mandels* nicht teilen.

Es sei weiterhin auf Besonderheiten der Q.Z. bei einigen Fällen von Tetanie aufmerksam gemacht, bei denen sie verkürzt erscheint. Wir verweisen auf das häufige Vorkommen von Ödemen bei Tetanie, das dieses Verhalten erklärt. Eine Ödembereitschaft dürfte in der Mehrzahl auch derjenigen Fälle infantiler Tetanie vorliegen, bei denen sichtbare Ödeme nicht festzustellen sind.

1. Dietrich,	8 Monate,	7200 g	10 Min.		
„	8 „	7200 g	14 „		Streuungsbereich gleichalteriger
2. Mathis,	8 „	7400 g	11 „		Normalfälle 17—38 Min., im
3. Kaufmann,	9 „	8100 g	18 „		Mittel 26 Min.
4. Funk,	9 „	9000 g	18 „		

Auffallend ist weiterhin die Verkürzung der Q.Z. bei dem $1^1/_2$ Monate alten Kinde Aßmann (Tabelle 6, Nr. 8), bei welchem neben seiner akuten Exsikkose noch ein *Ikterus* bestand. Wir untersuchten weiterhin ein Neugeborenes mit einem Icterus neonatorum am 3. Lebenstag. Es hatte einen Hgb.-Wert von 120%; die Q.Z. betrug nur 2 Min. Von Versuchen bei Erwachsenen *(Baar* und *Benedikt)* wissen wir, daß an Ikterus Erkrankte eine Verkürzung der Q.Z. aufweisen. Klinische Beobachtungen, Laboratoriumsversuche und Tierversuche *(Adlersberg, Kostyal)* sprechen dafür, daß die Leber eine hormonale Einwirkung auf den Wasserhaushalt besitzt, dessen Wesen unter Mechanismus bisher allerdings unbekannt ist. Neben anderen Wirkungen soll eine Störung der Lebertätigkeit zu einer Steigerung der Gewebequellungsfähigkeit führen. Beim Icterus neonatorum handelt es sich nun zwar nicht um eine Störung der Leberzelltätigkeit, dagegen besteht noch eine mangelhafte Leistungsfähigkeit der jugendlichen Leberzelle, was auf dasselbe hinauskommt. Wir hatten auch Gelegenheit einen 9jährigen Jungen in gutem Ernährungszustand mit einer Hepatitis infectiosa und einem starken Ikterus zu untersuchen und konnten auch bei ihm eine Verkürzung der Q.Z. auf 35 Min. feststellen.

Schließlich liegt bei dem wiederholt erwähnten Kinde North (Tabelle 6, Nr. 28) noch eine Sonderbedingung vor. Neben der Exsikkose, in welche das Kind im Verlauf einer länger bestehenden Dyspepsie gekommen war, neigte es zu einem *Ekzem*; zugleich war es ein äußerst hydrolabiles Kind. Seine Q.Z. betrug beim ersten Versuch trotz der Exsikkose nur 24 Min. und wenige Tage später nur noch 16 Min. Parallel zu diesem Falle sahen wir bei einem $2^1/_2$ Monate alten, stark dystrophierten Kinde (Ist-Gewicht 3300 g, Soll-Gewicht 5800 g) mit einer Erythrodermia desquamativa

(Leiner) und einer Exsikkose (HF. ++, Delle +) eine verhältnismäßig kurze Q.Z. Wenn auch *Beck* sowie *Frenkiel* und *Mandels* keine Verkürzung der Q Z. bei Kindern mit exsudativer Diathese fanden (letztere Autoren fanden auch kein unterschiedliches Verhalten der Dauer der Q.Z. in den verschiedenen Lebensaltern der Kinder!), so haben doch später *Leonhardt, Baar* und *Benedikt* eine Abhängigkeit der Q.Z. von den Erscheinungen der exsudativen Diathese nachgewiesen. Zur Nachprüfung dieser Angaben stellten wir einige Versuche an Kindern mit Ekzem an.

Tabelle 14.

Nr.	Name	Alter in Mon.	Gewicht	Q.Z. in Min.	Krankheit	Besonderes
1	Scheuer	3	4200	6	Leiner	
2	Weisel	$3^1/_2$	4500	15	Ekzem	Dystroph
		$3^1/_2$	4500	12	Ekzem	Dystroph
3	Kißling	4	5800	13	Ekzem	
4	Geßner	$7^1/_2$	6300	10	Impetiginisiertes Ekzem	
5	Geisel	8	7700	9	Ekzem	
6	Kauff	8	7800	10	Ekzem	Pastös
7	Dönges	9	8400	16	Ekzem	
		9	8400	16	Ekzem	Nach 14 Tagen
8	Wagner	9	8600	15	Ekzem	
9	Kalte	10	9900	17	Ekzem	Pastös
		10	9900	15	Ekzem	Nach 8 Tagen

Diese Kinder fanden sich in einem durchweg ausreichenden Ernährungszustand und bekamen eine salzarme Ekzemnahrung, bestehend aus 10% Materna, 5% Kufeke, 5% Alete-Nährzucker und 0,7% Calcium lacticum, daneben Gemüse und Bananen. Die Q.Z. sind auf Tabelle 14 angegeben.

Im Vergleich zu den gesunden und eutrophischen Kindern (Tabelle 4) haben wir es auch hier mit verkürzten Quaddelwerten bei allen Kindern zu tun. Besonders bei den pastösen Kindern, Nr. 6 und 9 fällt die kurze Zeit auf, während sie bei dem dystrophen Kind Nr. 2 normal ist.

Aber nicht nur bei den Ekzemkindern, sondern auch bei anderen *pastösen* Kindern fanden wir verkürzte Quaddelzeiten.

1. Moll, 5. Monate, 6200 g, Chondrodystrophie, 15 Min., pastös.

2. Latt, 9 Monate, 12000 g, multiple Abartungen, 20 Min., pastös.

Diese Kinder sind zwar als pathologisch aufzufassen, ihre Erkrankung steht aber nicht direkt in Zusammenhang mit dem Wasserstoffwechsel. Beide Kinder hatten eine Cutis laxa und ein schwammiges Unterhautbindegewebe.

Wir untersuchten dann noch je ein Kind mit Diabetes insipidus, mit Ödem nach Verbrennung und schließlich ein Myxödem.

Das 4 Jahre alte Kind Becker (Tabelle 15, Nr. 1) weist eine enorm kurze Q.Z. von nur 13 Min. auf. Bei diesem Kinde handelt es sich um

Tabelle 15.

Nr.	Name	Alter	Gewicht kg	Q.Z. in Min.	Krankheit	Besonderes
1	Becker	4 Jahre	16,2	13	Diabetes insipidus	Sehr pastös
2	Ivo	9 Mon.	9,6	7	Verbrennung	Q.Z. am Arm angelegt
		9 Mon.	9,6	4	Verbrennung	Q.Z. am Bein angelegt
3	Wahl	14 Mon.	10,2	13	Myxödem	
		14 Mon.	10,0	14	Myxödem	Seit 6 Tagen Thyreoidin
4	Horber	9 Jahre	21	36	Myxödem	
		9 Jahre	20	30	Myxödem	Seit 14 Tagen Thyreoidin

die hyperchlorämische Form des *Diabetes insipidus*, wie die blutchemischen Werte zeigen: Serum NaCl = 738—748 mg-% (normal 550—580 mg-%).

Wie Belastungsversuche mit 3 g NaCl-Zulage an einem Tage zeigten, schied die Niere nur verzögert Kochsalz aus, daneben wurde noch NaCl retiniert. Entsprechend dieser Salzretention kam es zu Ödemen bei diesem Kinde.

Das 9 Monate alte Kind Ivo (Tabelle 15, Nr. 2) hatte starke *Ödeme* vom Nabel abwärts infolge einer Verbrennung durch heißes Wasser. Im Gebiet der Ödeme, am rechten und linken Oberschenkel, betrug die Q.Z. nur 4 Min., am Arm, wo keine Ödeme zu sehen waren, war die Resorptionszeit nur wenig länger und betrug 7 Min. Dieser Unterschied dürfte innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Endlich fanden wir bei einem 14 Monate alten Kinde (Tabelle 15, Nr. 3) mit einem *Myxödem* eine verkürzte Q.Z. von 13 Min. bzw. 14 Min. nach 6 Tagen Thyreoidinbehandlung. Ein 9 Jahre altes Kind mit Myxödem (Tabelle 15, Nr. 4) quaddelte zuerst 36 Min., nach 14tägiger Behandlung mit Thyreoidin noch 30 Min., also ebenfalls verkürzt, ohne wesentlichen Unterschied nach kurzer medikamentöser Behandlung. Es ist interessant, daß sich die Myxödeme in bezug auf ihre Q.Z. ähnlich verhalten wie die gewöhnlichen Ödeme, obgleich sie ganz anderer Genese sind.

Wie eingangs erwähnt, hat der Organismus des Frühgeborenen einen größeren Wassergehalt als der von ausgetragenen Neugeborenen. Das veranlaßte uns, die *Q.Z. bei Frühgeburten* im Laufe des 1. Lebensjahres zu bestimmen. In Tabelle 16 sind die gefundenen Werte eingetragen.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Quaddelzeiten hier beträchtlich kürzer für die einzelnen Altersstufen sind als die in Tabelle 4 angegebenen Werte. In den 2 ersten Lebensmonaten bekommen wir z. B. einen Durchschnittswert von 6 Min. im Gegensatz zu dem von 9 Min. bei reifen Kindern. Mit zunehmendem Alter bleiben die Werte auch weiterhin hinter denen normaler Säuglinge zurück. Das spricht dafür,

Tabelle 16.

Nr.	Name	Alter in Mon.	Gewicht	Q.Z. in Min.	Nahrung
1	Dörr	1/4	2250	4	400 Frauenmilch (FM.)
2	Pelster	1/2	1900	7	360 FM.
3	Oberste	3/4	3100	7	400 FM.
4	Geißel	3/4	3000	6	400 FM.
5	Biede	1 1/2	1800	6	600 FM.
6	Diehl	1 1/2	2200	8	400 FM.
7	Claar	2	3400	7	400 FM., 50 Holländische Anfangsnahrung (HA.)
8	Herbst	2 1/2	3600	4	400 FM., 50 HA. = 1. Tag
9	Moog	3	3800	8	400 FM., 100 HA.
10	Heuser	3	3800	11	300 HA., 500 [1] Moll-Milch (s. Anm. 1)
11	Otterbein	3	2600	18	400 FM., 100 HA. dystroph
12	Toch	5 1/2	5800	12	500 [2] Milch, 200 [2] Milchbrei (s. Anm. 2)
13	Pfeiffer	6	4100	22	500 [2] Milch, 200 [2] Milchbrei, dystroph
14	Ried	8	7800	16	500 [2] Milch, 200 [2] Milchbrei

[1] 1/2 Moll-Milch besteht aus: 1/2 Vollmilch, 1/2 4%igem Haferschleim, 5% Nährzucker, 0,4% Calcium lacticum.

[2] 2/3 Milch besteht aus: 2/3 Vollmilch, 1/3 5%iger Mehlsuppe, 5% Zucker.
2/3 Milchbrei besteht aus: 2/3 Milch und 5% Mondamin und 5% Zucker.

daß das Frühgeborene nicht nur z. Zt. der Geburt, sondern bis ins höhere Säuglingsalter hinein einen größeren Wasserreichtum der Gewebe und eine größere Wasseravidität besitzt.

Ob die auffällig kurze Q.Z. bei Fall 8 mit der erstmaligen Verabreichung eines künstlichen Nährgemisches (Buttermilch) in Zusammenhang steht, kann an Hand eines solchen Einzelfalles nicht beurteilt werden. Diejenigen Frühgeburten, die längere Zeit künstlich ernährt wurden, zeigten keine solche auffällige Abweichung der Q.Z. im Sinne der Verkürzung.

Beim Kind Otterbein und Pfeiffer (Nr. 11 und 13) haben wir im Verhältnis zu den anderen Werten bei Frühgeburten etwas verlängerte Q.Z. Es handelt sich bei beiden Säuglingen um dystrophische Frühgeburten. Wie wir oben sahen, hat man es bei Dystrophikern mit einer Verlängerung der Q.Z. zu tun.

4. Zusammenfassung.

1. Die Prüfung der Quaddelzeit muß stets unter denselben Bedingungen ausgeführt werden, am besten in nüchternem Zustand der Kinder, und stets soll dieselbe Injektionsstelle und Technik gewählt werden.

2. Bei eutrophischen und gesunden Säuglingen besteht eine Abhängigkeit der Q.Z. vom Alter der Kinder, und zwar konnten wir mit zunehmendem Alter eine Verzögerung der Resorptionszeit feststellen. Unsere Normalwerte liegen in naher Übereinstimmung mit denen von *Baar* und *Benedikt*.

3. Säuglinge mit Ernährungsstörungen ohne klinische Anzeichen eines Wasserverlustes zeigten eine Verlängerung der Q.Z.

4. Geht neben der Ernährungsstörung noch ein akuter bzw. chronischer Wasserverlust im Sinne einer Exsikkose einher, so liegen die Werte der Q.Z. noch höher. Die Quaddelprobe ist empfindlicher als die klinischen Prüfungen auf Exsikkose (Hautfalte, Delle). Sie verdient neben den Methoden der Blutuntersuchung (Erythrocyten, Hämoglobin, Serumrefraktometer) angewendet zu werden.

5. Die höchsten Werte wurden ermittelt, wenn eine Exsikkose ein atrophisches Kind traf, oder wenn eine Intoxikation vorlag. Die verlängerte Q.Z. beleuchtet die klinisch bekannte, schlechte Resorbierbarkeit subcutaner Flüssigkeitsdepots in solchen Fällen.

6. Bei ernährungsgestörten Kindern gibt eine einmalige Prüfung der Q.Z. keine verläßliche Grundlage zu irgendwelchen Folgerungen. Bei Wiederholungen der Probe in mehrtägigen Pausen bekommt man dagegen einen Einblick in den Wasserhaushalt der Kinder.

7. Durch Interferenz von Nebenumständen kann die verlängernde Wirkung der Ernährungsstörung auf die Q.Z. wieder herabgesetzt werden.

8. Bei Frühgeburten besteht auch in den späteren Lebensmonaten eine verkürzte Q.Z. Die Altersnormwerte gelten für sie nicht.

9. Bei Säuglingen mit Tetanie, Ikterus und Ekzem, bei einem Fall von ausgebreitetem Ödem nach Verbrennung, bei 2 Fällen von Myxödem und bei 1 Fall von Diabetes insipidus war die Q.Z. verkürzt.

10. Wird die Quaddelprobe mit der nötigen Kritik und Umsicht und mit Einhaltung guter Technik angewendet, wird nicht auf Grund von Einzelwerten geurteilt und werden Nebenumstände, die einen Einfluß ausüben können, in Betracht gezogen, so ist das Verfahren zur Beurteilung des Zustandes von Ernährungsstörungen im Säuglingsalter als wertvolles Hilfsmittel anzusehen.

Literaturverzeichnis.

Baar u. *Benedikt:* Z. Kinderheilk. **49**, 551 (1930). — *Baker, W. S.:* J. amer. med. Assoc. **83**, 1566 (1924). — *Beck:* Jb. Kinderheilk. **120**, 108 (1928). — *Cohen, M.:* J. amer. med. Assoc. **86**, 1677 (1926). — *Frenkiel* u. *Mandels:* Z. Kinderheilk. **47**, 158 (1929). — *Guggenheimer* u. *Hirsch:* Klin. Wschr. **1926 I**, 704. — *Harrison:* J. amer. med. Assoc. **84**, 1258 (1925). — *Kostyal, L.:* Beih. z. Jb. Kinderheilk., H. 41. — *Kunde, M.:* Arch. int. Med. **38**, 57 (1926). Zit. nach *Leonhardt.* — *Lash, A. F.:* Surg. etc. **43**, 40 (1926). Zit. nach *Leonhardt.* — *Leonhardt, L.*: Mschr. Kinderheilk. **39**, 293 (1928). — *Lovett:* Amer. J. med. Sci. Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 781 (1927). — *McClure* and *Aldrich:* J. amer. med. Assoc. **81**, 293 (1923); **82**, 1425 (1924). — *Olmstead:* Arch. int. Med. **37**, 281 (1926). Zit. nach *Leonhardt.* — *Ribadeau-Dumas* et *Tisserand:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1637. Zit. nach *Baar* u. *Benedikt.* — *Schiff* u. *Stransky:* Jb. Kinderheilk. **94**, 280.

Universitäts-Kinderklinik in Marburg.

(Aus der Pädiatrischen Universitätsklinik zu Lund. — Direktor: Prof. Dr. *S. Siwe*.)

Über das Vorkommen der Schaumannschen benignen Lymphogranulomatose (des Boeckschen benignen Miliarlupoids) bei Kindern.

Von

Bertil Roos.

(Eingegangen am 14. Oktober 1937.)

In der reichhaltigen Literatur über die *Lymphogranulomatosis benigna (Schaumann)* finden sich nur wenige Mitteilungen über diese Krankheit bei Kindern. *Martenstein* liefert 1924 eine Übersicht über das Alter bei 224 Fällen von benigner Lymphogranulomatose. In 2 Fällen waren die Patienten unter 5 Jahre alt, in 7 waren sie 11—15 Jahre alt. Kürzlich hat *T. With* in Nordisk Medicinsk Tidskrift darauf hingewiesen, daß diese Krankheit auch die Interessensphäre des Pädiaters berührt. Er referiert die *Martenstein*schen Ziffern und erwähnt aus der Literatur 4 Fälle von benigner Lymphogranulomatose bei Kindern. Außer diesen summarischen Zusammenstellungen sind in der Literatur nur vereinzelte Krankheitsfälle bei Kindern beschrieben. Die Krankheit wird indessen anläßlich des Referates eines von *Bayer* im Jahre 1933 beschriebenen Falles von *Keller* in der letzten Auflage von *v. Pfaundler-Schloßmann*s Handbuch der Kinderheilkunde (1935) erwähnt.

In der Pädiatrischen Universitätsklinik zu Lund befand sich ein 6jähriges Mädchen in Behandlung, dessen Krankengeschichte eine sehr schöne Demonstration der Krankheit Lymphogranulomatosis benigna darstellt. Eine eingehendere Schilderung dieses Falles dürfte von Wert sein, einmal weil die betreffende Krankheit theoretische Probleme von großem Interesse birgt, teils weil der aktuelle Fall beleuchtet, daß auch der Pädiater in seinem differentialdiagnostischen Denken mit dieser Krankheit zu rechnen haben kann. Im Anschluß an diese Schilderung folgt dann auch eine kurzgefaßte Übersicht über früher beschriebene Fälle von Lymphogranulomatosis benigna bei Kindern.

Zunächst einige allgemeine Bemerkungen über die Krankheit. Die Lymphogranulomatosis benigna ist eine Allgemeinerkrankung, die sich u. a. in Symptomen an der Haut manifestiert. *Boeck* hat 1899 die typischen Veränderungen beschrieben, die er zuerst *Sarkoid* und später (1906) *benignes Miliarlupoid* nannte. Beide diese Bezeichnungen sind zur Anwendung gelangt, und zwar auch für Veränderungen an inneren Organen, trotzdem sie wenig adäquat sind. Sollen die Bezeichnungen Sarkoid und benignes Miliarlupoid gebraucht werden, dürften sie für die von *Boeck* beschriebenen Hautveränderungen zu reservieren sein. *Boeck* beschrieb

drei verschiedene Typen von Hautveränderungen: 1. eine kleinknotige, disseminierte Form, 2. eine großknotige, herdförmige und 3. eine diffus infiltrierende Form. Die letztgenannte Form würde dann dem *Lupus pernio Besnier* entsprechen, der — wie u. a. die Arbeiten *Schaumanns* gezeigt haben — zu demselben Krankheitsbild gehört. *Schaumann* hat auch noch eine weitere Hautveränderung beschrieben, die bei der benignen Lymphogranulomatose in Form einer Erythrocyanose vorkommen kann, von der nur wenige Fälle beobachtet worden sind, nämlich von *Schaumann* 1920 und 1934, *Hellerström* 1935 und *Slot* 1936. Indessen brauchen die Hautsymptome das Bild nicht zu beherrschen *(Bergel* und *Scharff)* und es sind Fälle mit Herden in inneren Organen und ohne Hautveränderungen beschrieben worden *(Schaumann, Wahlgren)*. Die häufigsten Lokalisationen scheinen außer der Haut Lymphknoten, Lungen und Knochengewebe zu sein *(Martenstein, Bergel* und *Scharff, Sundelin)*. Die häufigste Form der Knochenveränderungen ist die von *Jüngling* beschriebene *Ostitis tuberculosa multiplex cystica*. Außerdem hat man Veränderungen in so gut wie sämtlichen Organen des Körpers angetroffen. In den Augen hat man sie als Conjunctivitis (*Volk, Strandberg, Kißmeyer, Blegvad* u. a.), Keratitis und chronische Uveitis (*Bering, Slot* u. a.) gesehen. Zahlreiche Fälle mit Veränderungen der Nasenschleimhäute sind beschrieben worden (*Boeck, Hoffmann, Hvidt, Schoeppe, Slot, Rothfeld* u. a.). Auch die Schleimhäute des Pharynx, der Bronchien *(Bernstein)* und des Darmes *(Bernstein)* können angegriffen werden. Veränderungen in den Tränendrüsen sind beschrieben worden von *Hvidt, van Husen, Kißmeyer, Lewandowsky, Strandberg,* in den Submaxillarisdrüsen von *Bering* und *Lewandowsky,* in den Parotisdrüsen von u. a. *Bering, Kißmeyer, Lewandowsky, Slot, Strandberg* und *Sundelin*. Ebenso sind wiederholt Veränderungen in den Tonsillen, der Milz, der Leber und den Nieren beschrieben worden. *Boeck* hat in einem Fall ein typisches histologisches Bild am Tränensack nachgewiesen. Seltene Lokalisationen sind auch die quergestreifte Muskulatur (*Sundelin, Zieler* u. a.), die Mammardrüsen *(Strandberg),* die Epididymis *(Hoffmann, van Husen, Schaumann),* das Perikard *(Bernstein, Schaumann),* der Sehnerv *(Salvesen, Lenartowicz* und *Rothfeld),* periphere Nerven *(Boeck, Mazza)* und das Zentralnervensystem *(Lenartowicz* und *Rothfeld, Rothfeld, Tillgren, Lesné, Launay* und *Sée)*.

T. With hat in seiner Arbeit in Nordisk Medicinsk Tidskrift 1936 viele Ähnlichkeiten und Berührungspunkte zwischen der von *Heerfordt* beschriebenen *Febris uveoparotidea subchronica* und der Lymphogranulomatosis benigna beschrieben und stellt mit offenbar sehr guten Gründen die Frage, ob nicht die Febris uveoparotidea eine besondere Manifestation der benignen Lymphogranulomatose ist. Dieselbe Ansicht äußert auch *Slot* 1936. Diese Frage muß jedoch noch weiter untersucht werden, bevor sie einer endgültigen Klärung zugeführt werden kann.

Die Nomenklatur betreffs der benignen Lymphogranulomatose ist indessen nicht einheitlich. Der von *Schaumann* vorgeschlagene Name Lymphogranulomatosis benigna ist nunmehr ziemlich allgemein gebräuchlich, zahlreiche Fälle werden jedoch auch als *Boeck*sche Krankheit, *Boeck*sches Sarkoid, *Boeck*sches benignes Miliarlupoid, Lupis pernio und Ostitis tuberculosa multiplex cystica beschrieben. *Sundelin* hat 1935 vorgeschlagen, daß man statt der Bezeichnung Lymphogranulomatosis benigna die neutralere Granulomatosis benigna gebrauchen solle. Auch der Name *Boeck*sches Lupoid ist vorgeschlagen worden *(Kyrle, van Husen)*. Von allen diesen Namen wählt der Verfasser Lymphogranulomatosis benigna als Bezeichnung der Krankheit. Die Hautveränderungen — das *Boeck*sche maligne Miliarlupoid, der Lupus pernio Besnier — sowie die Knochenveränderung Ostitis tuberculosa multiplex cystica sind also als Symptombilder der Allgemeinerkrankung Lymphogranulomatosis benigna zu betrachten.

Der Vollständigkeit halber ist ferner noch zu erwähnen, daß der Begriff des Sarkoids nicht ganz einheitlich ist. Außer für die von *Boeck* beschriebenen Hautveränderungen ist diese Bezeichnung für das verwendet worden, was *Kißmeyer* „knotenförmige Granulationsgeschwülste" nennt, die nach subcutanen Injektionen mit verschiedenen Stoffen, Campheröl, Eisen- und Arsenikpräparaten, Morphium- und Quecksilberpräparaten entstanden *(Oppenheim, Genoese, Gougerot)*. *Kißmeyer* widersetzt sich entschieden der Bezeichnung Sarkoid für diese Veränderungen. Jedenfalls ist keineswegs bewiesen, daß es sich hier um dieselben Veränderungen wie bei der benignen Lymphogranulomatose handelt.

Auch das *Darier-Roussy*sche subcutane Sarkoid ist der Gegenstand lebhafter Diskussion. Verschiedene Ansichten über die Stellung desselben zu der benignen Lymphogranulomatose sind geäußert worden. *Bukovsky* (1916) und mehrere frühere Autoren waren der Ansicht, daß sie einem und demselben Krankheitsbilde angehörten. Dieselbe Ansicht vertritt noch 1935 *Grschebin*. Die meisten Forscher sind jedoch nunmehr der Auffassung, daß das *Darier-Roussy*sche Sarkoid mit indurativer Tuberkulose zu identifizieren sei, was dagegen für die benigne Lymphogranulomatose nicht zutreffe. *Maloney* und *Combes* versuchen zwei verschiedene Gruppen von *Darier-Roussy*schem Sarkoid zu unterscheiden, eine, die als indurative Tuberkulose anzusehen ist, und eine ohne sicheren Zusammenhang mit Tuberkulose. Besonders *Kißmeyer* kritisiert heftig den Krankheitsbegriff des *Darier-Roussy*schen Sarkoids, das seiner Ansicht nach kaum als ein besonderes Krankheitsbild besteht.

Indessen dürften bei der benignen Lymphogranulomatose vereinzelt auch subcutane Infiltrate vorkommen können. *Schaumann* gibt zu, daß die Hautveränderungen auf das subcutane Gewebe übergreifen können. *Crosti* erwähnt im ganzen 5 Fälle von Lymphogranulomatosis benigna mit typischen Hautmanifestationen und gleichzeitigen sub-

cutanen Infiltraten *(Lousye, Caillaux* und *Le Clerc* 1925, *Capelli* 1919, *Gougerot* 1932, *Nicolas* und *Gaté* 1932 sowie *Ducrey)*. Ähnliche Fälle haben auch *Bechet* 1930 (erwähnt von *Radaeli*) sowie *Lenartowicz* und *Rothfeld* 1930 beschrieben. Der letztgenannte Fall betrifft ein 17jähriges Mädchen mit zahlreichen Hautinfiltraten im Gesicht, an den Extremitäten und am Rumpf, die in der Hauptsache subcutan lagen. In diesem Fall lagen auch Symptome seitens mehrerer innerer Organe vor, unter anderem das für die Ostitis tuberculosa multiplex cystica typische Röntgenbild. Die Diagnose „Lymphogranulomatosis benigna" scheint in diesem Fall völlig sicher zu sein, trotzdem *Lenartowicz* und *Rothfeld* bei der Veröffentlichung die Diagnose „*Darier-Russy*sches Sarkoid" gebrauchten.

Betreffs der näheren Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathologischen Anatomie bei der benignen Lymphogranulomatose sei auf die ausführliche Darstellung in *Sundelin*s Abhandlung im Wien. Arch. inn. Med. verwiesen. Die aktuelle Frage der Ätiologie wird ebenfalls ausführlich von *Sundelin* sowie von *T. With* in dessen obengenannter Arbeit behandelt.

Der Fall der Lunder Klinik betrifft ein 6jähriges Mädchen. Die Familienanamnese bietet nichts von Interesse. Von Veranlagung für Tuberkulose nichts bekannt. Die Pat. war stets von kleinem Wuchs; Gewicht bei der Geburt 2800 g. Normale Entwicklung. Der Appetit war im großen ganzen stets recht schlecht. Im Alter von 10 Monaten war sie eine Woche lang im Kinderkrankenhaus wegen eines Ausschlags, der als Erythema exsudativum multiformi gedeutet wurde. Sie zeigte damals an den Backen und den Streckseiten der Extremitäten braunrote, erhöhte Flecken von $^1/_2$—3 cm Durchmesser, nicht juckend. In den ersten Krankheitstagen mäßige Temperatursteigerung. Wassermann negativ. Pat. hatte dann über 1 Jahr lang dann und wann ähnliche Ausschläge.

Anfang 1935 (Pat. war jetzt 4 Jahre alt) wirkte sie müde und kränklich. Die Behandlung mit Thyreoideatabletten auf unbekannte Indikation hin brachte keine sichere Besserung. Im März 1935 hatte sie 14 Tage lang eine akute Racheninfektion, davon 7 Tage mit Fieber. Der hinzugezogene Arzt stellte Milzvergrößerung fest. Die angeratene Observation im Kinderkrankenhaus lehnten die Eltern ab. Im Sommer 1935 war das Befinden etwas besser. Im August 1935 wieder Racheninfektion. Nach 3 Wochen noch nicht fieberfrei, morgens 37,3—37,8°, abends 38,6—38,9°. Pat. klagte einige Tage über Schmerzen im Bauch. Sie wurde in das Kinderkrankenhaus Hälsingborg aufgenommen und dort $2^1/_2$ Monate behandelt.

Dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen des damaligen Arztes an jenem Krankenhaus, Dr. *D. Lindsjö,* verfügt der Verf. über folgenden Auszug aus der Krankengeschichte: Herz und Lungen o. B. Bauch: Leber und Milz nicht palpabel. Skelet o. B. Rachen: Tonsillen etwas gerötet, doch nicht vergrößert. Bohnengroße Lymphadenitiden am Halse. Agglutinationsprobe: Typhus, Paratyphus, Bang und Tularämie negativ. Wassermann negativ. Senkungsreaktion *(Westergren)* 115 mm je 1 Stunde. Hämoglobin *(Sahli)* 70%. Rote Blk. 3,5 Mill., weiße Blk. 13200. Neutrophile 59%, Eosinophile 2%, Lymphocyten 35%, Monocyten 4%. Die Röntgenuntersuchung der Lungen zeigte ein normales Bild. Gewicht bei der Aufnahme 14,4 kg, bei der Entlassung 15,5 kg. Im Krankenhause wurde die Tonsillektomie gemacht, und bei der Entlassung war Pat. fieberfrei.

Eine Woche nach der Entlassung bekam sie indessen 39,5° Fieber. Sie lag zu Hause 2 Monate zu Bett, die ganze Zeit mit subfebriler Temperatur, mit einzelnen Spitzentemperaturen von etwa 39°. Mäßiger Appetit. Keine Schmerzen, kein

Erbrechen und keine Harnbeschwerden. Wegen des langwierigen fieberhaften Zustandes wurde sie an die Pädiatrische Universitätsklinik in Lund überwiesen und hier vom 31. 1.—11. 2. 36 behandelt. Aus dem Krankheitsbericht: Für ihr Alter von kleinem Wuchs. Länge 102 cm, Gewicht 15,3 kg. Sehr blasse Gesichtsfarbe, mit leichter cyanotischer Färbung der Backen. Recht schlaffe Haut. Kein Exanthem, keine Hautblutungen, kein Ikterus. Herz und Lungen o. B. Der Bauch ist recht dick. Der untere Milzpol wird gleich unter dem linken Rippenbogen palpiert. Die Leber ist deutlich vergrößert, man fühlt den unteren Rand gut zwei Finger breit unterhalb des Rippenbogens in der Mamillarlinie. Keine Zeichen von Ascites. Am Halse und in der linken Schulterhöhle einige bis erbsengroße Knoten. In beiden Leisten fühlt man einige kleinere Adenitiden. Mundhöhle und Rachen o. B. — Bilirubin im Serum 0,35/200000. Rest-N 30 mg-%. Agglutinationsprobe: Typhus, P-Typhus und Bang negativ. Harn: O Albumin, O reduzierende Substanz. Im Sediment vereinzelte rote und weiße Blk., vereinzelte hyaline Zylinder, keine Bakterien.

Blutuntersuchungen.

Datum	Mikro-S.R. *(Landau)* mm 1 Stunde	Hb *(Sahli)*	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Reticulocyten %	Thrombocyten
1. 2. 36	40	72	4 430 000	8100	18	390 000
10. 2. 36	41	66	4 390 000	6900		

Differentialzählungen.

Datum	Neutrophile Leukocyten %	Eosinophile Leukocyten %	Basophile Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Myelocyten %
1. 2. 36	55,5	1,5	0	31,5	8,5	3
10. 2. 36	57	3	1	31	4,5	3,5

Röntgenuntersuchungen (sämtliche Röntgenuntersuchungen wurden auf der röntgendiagnostischen Abteilung des Lunder Krankenhauses ausgeführt; leitender Arzt: Privatdozent Dr. *H. Hellmer*). 3. 2. *Lungen:* Der untere Teil des rechten Hilusgebietes etwas dichter als normal. Man kann hier einen kirschengroßen, rundlichen Schatten erkennen, möglicherweise ein Knoten. Die allgemeine Lungenzeichnung ist etwas fleckiger als normal. Im oberen Mediastinum nichts Pathologisches.

6. 2. *Harnwege:* Die Übersichtsbilder der Harnwege zeigen für das Alter große Nierenschatten. Der rechte mißt 11,5 × 5,5 cm und der linke 11,5 × 5 cm. Sie haben normale Form. Der untere Pol der linken Niere befindet sich in Höhe der Crista ilei und der untere Pol der rechten Niere knapp 1 cm oberhalb derselben.

Die Urographie zeigt beiderseitig nach 3 Min. spärliche Ausscheidung. 11 Min. nach Beendigung der Injektion beiderseitig reichliche Ausscheidung. Nach Anlegen einer Kompression Ausfüllung in normalen Nierenbecken. Die oberen Kelche sind, besonders rechtsseitig, etwas verlängert. Im übrigen nichts Besonderes. Die Röntgenuntersuchung hat also auf beiden Seiten große Nierenschatten gezeigt. Eindeutige Zeichen eines pathologischen Prozesses sind jedoch nicht beobachtet worden.

Die Temperatur schwankte in der ersten Woche des Krankenhausaufenthaltes von 37—39°, später war sie annähernd normal. — Vom 11. 2.—11. 5. war Pat. zu Hause, unter ärztlicher Aufsicht. Mit Ausnahme von einigen wenigen Tagen lag sie die ganze Zeit zu Bett. Sie erhielt Ferrosi chloridi und Metatone sowie zwei Omnadinkuren. Die Temperatur war in diesen 3 Monaten die ganze Zeit subfebril bis leicht febril, und eine Woche lang um den 1. 5. herum schwankte sie zwischen 36,4—37° bis zu 39—39,6°. Der Allgemeinzustand war unverändert. Der Appetit war recht gut, zeitweise sehr gut. Kein Erbrechen. Im Gesicht beobachtete man

eine allmählich auftretende Erythrocyanose, die am deutlichsten im Zusammenhang mit den Temperaturschwankungen um den 1. 5. in Erscheinung trat. Die unten angeführten Blutuntersuchungen führte der Arzt der Patientin, Dr. *A. Delin,* aus.

Datum	S.R. *Westergren* mm/1 Stunde	Hb. *Sahli.*	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen
11. 3.	25	80	3 660 000	7600
28. 3.	25	80	3 480 000	5700
23. 4.	30	85	4 660 000	5000
8. 5.	32			

Am 11. 5. 36 wurde Pat. für 10 Tage wiederum in die Pädiatrische Universitätsklinik aufgenommen. Keine deutliche Beeinflussung des Allgemeinzustandes. Gewicht 15,8 kg. Eigentümliche erythrocyanotische Fleckigkeit im Gesicht über dem Nasenrücken, auf den Wangen, am Kinn, an der Stirn und den Schläfen. Bei Palpation fühlte man eine unbedeutende, ziemlich kleinknotige Infiltration in den mißfarbigen Partien am Nasenrücken, am Kinn, am vorderen Teil der Backen und an der Stirn. An den Schläfen und am hinteren Teil der Backen fühlte man keine Infiltration, hier lag nur eine Mißfärbung der Haut vor. An den Streckseiten der Unterarme einige kleine rotcyanotische Flecken mit unbedeutender Infiltration. Haut im übrigen o. B. Adenitiden: Auf jeder Seite eine bohnengroße Cubitaldrüse, im übrigen keine deutlichen Adenitiden. Herz und Lungen o. B. Bauch dick, meteoristisch, weich. Der untere Milzpol wurde ein wenig unterhalb des Rippenbogens gefühlt. Die Leber reichte bis fast zur Nabelhöhe, der Leberrand wurde ziemlich fest gefühlt. Keine Zeichen von Ascites. Harn o. B. Wassermann negativ. Tuberkulinprobe bis 1 mg intracutan negativ. Blutuntersuchung:

Datum	S.R. *(Landau)* mm/1 Stunde	Hb. *(Sahli)*	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Reticulocyten %
12. 5.	28	78	4 490 000	5700	14

Thrombocyten 300000. Differentialzählung: Neutrophile Leukocyten 39%, Eosinophile 5,5%, Basophile 0,5%, Lymphocyten 40%, Monocyten 10,5% und pathologische Formen (Myelocyten?) 4,5%.

Röntgenuntersuchungen. 16. 5. *Lungen:* Seit der Untersuchung am 3. 2. 36 keine Veränderung.

Übersichtsbilder des Bauches: Leber und Milz ein wenig vergrößert. — *Urographie:* Dasselbe Bild wie bei der vorigen Untersuchung. — *Skelet:* An beiden Femur sowie am rechten Humerus sieht man periostale Auflagerungen. Verdünnungen sind nicht festzustellen. Im Hand- und Fußskelet stellt man eine etwas verspätete Verknöcherung fest. Im übrigen nichts von der Norm Abweichendes.

Pathologisch-anatomische Untersuchung der exstirpierten Cubitaldrüse am 18. 5. (Privatdozent *C. G. Ahlström*): Die exstirpierte Lymphdrüse ist der Sitz multipler miliärer Herde, die aus hellen epitheloiden Zellen aufgebaut sind. Keine perifokale Reaktion, keine Tendenz zu käsiger Umwandlung, nur ganz vereinzelte Riesenzellen sind festzustellen. Das histologische Bild stimmt völlig mit dem eines *Boeck*schen Sarkoids überein.

Züchtung von der exstirpierten Cubitaldrüse (Prof. *A. Lindau*): Züchtung auf Substrat nach *Löwenstein* sowie Impfung am Meerschweinchen hatten ein negatives Ergebnis.

Augenuntersuchung 20. 5. (Ophthalmiatrische Klinik in Lund): Sehschärfe 0,5 Oc. amb. In beiden Augen zahlreiche Präcipitate am MD, angedeuteter Licht-

weg, vereinzelte hintere Synechien und Reste von solchen. Iris und Retina frei. Undeutliche, verwischte Pupillengrenzen.

Die Temperatur war während des ganzen Krankenhausaufenthaltes subfebril.

Pat. wurde am 21. 5. entlassen und am 25. 5. in der Augenklinik kontrolluntersucht. Der Augenstatus war nun: Sehschärfe: Rechtes Auge 0,6, linkes Auge 0,3 (Prüfung mit Figuren). Keine Conjunctivitis. Einige kleinere Maculae corneae. Vereinzelte mittelgroße und eine ganze Reihe feiner Präcipitate. Recht dünner Lichtweg. Recht zahlreiche Synechien. Beide Irides haben ein im ganzen normales Aussehen, keine Irisknötchen. Leichte, doch eindeutige Stauungspapillen. Augenhintergründe im übrigen o. B. — Die Patientin bekam ein paarmal Atropincocainsalbe, doch ließen sich die Synechien nicht sprengen.

Vom 21. 5.—14. 7. war Pat. zu Hause, außer Bett und tagsüber im Freien, sie nahm viel Sonnenbäder. Sie wirkte frisch, der Allgemeinzustand war gut. Der Ausschlag im Gesicht und an den Armen wurde blasser und verschwand fast völlig. Die Temperatur wurde bisweilen gemessen und war stets um 37°. — Um den 7. 7. 36 herum begann Pat. teilnahmslos zu werden, sie mochte am liebsten liegen. In den nächsten Tagen immer stärkere Müdigkeit und Teilnahmslosigkeit. Am 14. 7. morgens erbrach Pat. wiederholt. Ein paar Stunden lang bemerkte man leichte Zuckungen im linken Arm. Am Nachmittag zunehmende Teilnahmslosigkeit. Pat. war ein paar Stunden lang benommen, sie sprach zusammenhanglos. Keine psychische Unruhe. Am Abend des 14. 7. kam sie zum drittenmal im Laufe derselben Krankheit in die Pädiatrische Universitätsklinik und wurde hier bis zum 25. 2. 37 behandelt.

Bei der Aufnahme in die Klinik war die Psyche nicht ganz klar. Pat. konnte auf Fragen antworten und auf Aufforderung bestimmte Handlungen ausführen, doch schien sie bisweilen in eine leichte Benommenheit zu fallen, der Blick war starr. Beeinflußter Allgemeinzustand. Pat. wirkte sehr müde und matt. Sie konnte sich im Bett aufrichten, bat wiederholt um Wasser, konnte selbst das Glas halten. Sie bewegte den linken Arm weniger als den rechten, doch bestand keine deutliche Parese. Fußsohlenreflexe ohne sicheren Befund. Bauchreflexe rechts normal, links dagegen nicht auszulösen. Reflexe im übrigen o. B. Kein Nystagmus. Keine Meningitiszeichen. Pat. war sonnengebräunt, mit starker Pigmentierung, besonders im Gesicht und an den Armen. Die rotcyanotische Mißfärbung im Gesicht und die Infiltrate an den Unterarmen sind praktisch verschwunden. Herz o. B. Lungen: Einige feine, harte Rasselgeräusche an beiden Lungenbasen. Der Bauch war nicht aufgetrieben. Die Leber wurde zwei Finger breit unterhalb des Rippenbogens gefühlt. Der untere Milzpol gleich unterhalb des Arcus. Keine deutlichen Adenitiden. Rachen und Zähne o. B. Der Harn enthielt nichts Pathologisches.

Das Bewußtsein wurde am nächsten Tage recht bald klar. Pat. wirkte jedoch immer noch recht matt. Sie richtete sich nicht gern selbst im Bett auf. Kein Husten. Appetit mittelmäßig. Keine Paresen. Fußsohlenreflexe unsicher.

Tagesvermerke während des weiteren Verlaufs. 18. 7.: Lumbalpunktion. Initialdruck 200, Enddruck 140 mm H_2O. Entnahme von 5 ccm klarem, farblosem Liquor. Nonne stark positiv. Pandy stark positiv. 8,9 Zellen/cmm, davon 4,6 Lymphocyten. Keine Bakterien.

23. 7.: Der Allgemeinzustand hat sich gebessert, Pat. ist lebhafter, spielt mit ihren Spielsachen, spricht mit der Zimmergefährtin. Der Appetit ist besser, nur vereinzelt Erbrechen.

27. 7.: Pat. erwachte in der Nacht, nach einem Erbrechen Benommenheit mit stierem Blick, welcher Zustand eine halbe Stunde andauerte. Pat. schlummerte dann ein und schlief ruhig während des Restes der Nacht. Morgens ein paarmal Erbrechen, sonst munter. Keine Nackensteifheit. Lasègue und Brudzinski negativ.

28. 7.: Bedeutend lebhafter, Pat. liegt im Bett, spielt und plaudert. Keine subjektiven Beschwerden. Keine Zeichen von Meningitis. Reflexe o. B. Herz und Lungen o. B. Bauch: Seit der Aufnahme unverändert. Keine nennenswerten Adenitiden.

8. 8.: Lumbalpunktion. Initialdruck 200, Enddruck 160 mm H_2O. Nonne und Pandy positiv. 2,3 Zellen/cmm, davon 2 Lymphocyten. Keine Bakterien.

17. 8.: In der letzten Woche dann und wann Erbrechen, gestern sehr schwer. Keine Nackensteifheit. Lebhafte Bauchreflexe, die übrigen Reflexe o. B. Zeigversuche werden normal ausgeführt. Keine Sensibilitätsstörung. Diadochochinesis träge. Romberg negativ. Nervenstatus im übrigen o. B.

28. 8.: Weniger häufiges Erbrechen. Pat. wirkt wieder lebhafter. Im übrigen Status quo.

14. 9.: In der letzten Woche war Pat. teilnahmsloser, sie wollte nicht spielen wie sonst. Schlechter Appetit. So gut wie täglich Erbrechen.

28. 9.: Fortgesetzt dann und wann Erbrechen. Pat. wirkt müde und gleichgültig. Schlechter Appetit. Wenn Pat. schreit, tritt im Gesicht eine cyanotische Flammigkeit auf, die, nachdem Pat. sich beruhigt hat, schnell wieder verschwindet. Haut im übrigen o. B. Bauch weich und druckunempfindlich. Die Leber wird $2^1/_2$ Finger breit unterhalb des Rippenrandes, der untere Milzpol $1^1/_2$ Finger breit unterhalb des Arcus palpiert. Rachen o. B. Adenitiden: In der rechten Fossa cubiti palpiert man einen bohnengroßen, druckunempfindlichen, verschiebbaren Knoten, in der rechten Schulterhöhle einen gut bohnengroßen. In den Leisten und am Halse mehrere erbsengroße Adenitiden.

Lumbalpunktion: Initialdruck 240, Enddruck 140 mm H_2O. Entnahme von 5 ccm klarem, farblosem Liquor. Nonne schwach positiv. Pandy positiv. 3,4 Zellen/cmm, davon 1,7 Lymphocyten.

6. 10.: Abends starkes Erbrechen. Pat. antwortet gleich darauf nicht auf Ansprechen. Bekommt nach einigen Minuten einen Anfall mit Bewußtlosigkeit und allgemeinen Krämpfen, der mehr oder weniger stark gut eine halbe Stunde andauert und erst nach Verabreichung von Chloral aufhört. Während des Anfalls Déviation conjuguée nach links und Zuckungen an den Extremitäten und im Gesicht, Schaum vor dem Mund. Die Zuckungen waren in der linken Gesichtshälfte sowie im rechten Arm und rechten Bein etwas kräftiger. Eine Weile nach dem Anfall beobachtete man, daß Pat. im rechten Arm und rechten Bein paretisch war. Pat. schlief dann die Nacht über ruhig. Am nächsten Morgen war die Parese verschwunden. Pat. war völlig klar, jedoch müde und traurig. Keine Nackensteifheit. Lasègue und Brudzinski negativ. Sämtliche Reflexe o. B. Keine Schmerzen.

8. 10.: Etwas lebhafter. Keine Paresen.

Lumbalpunktion: Initialdruck 120 mm H_2O. Bewegungen und Queckenstedt o. B. Entnahme von 2 ccm klarem Liquor. Nonne und Pandy negativ. 1,2 Zellen/cmm.

17. 10.: Der Allgemeinzustand ist jetzt wieder ziemlich gut. Guter Appetit. Unbedeutende rotcyanitische Färbung der Backen. Haut im übrigen o. B. Bauch gespannt und meteoristisch. Die Leber wird $1^1/_2$ und die Milz 1 Finger breit unterhalb des Rippenbogens gefühlt. Adenitiden wie vorher.

30. 10.: Der Bauch ist fortgesetzt gespannt und meteoristisch. Eine Darmspülung hat gute Wirkung.

18. 11.: In der letzten Woche leichter Hustenreiz. Lungen o. B. Pat. hat ein paar Tage über Schmerzen in der Endphalanx des rechten Daumens geklagt. Gewicht 16,2 kg. — 21. 11.: Jetzt kein Husten und keine Schmerzen im rechten Daumen. — 4. 12.: Gestern und heute ein paarmal Erbrechen. Sonst munter, keine subjektiven Beschwerden. — 5. 12.: Gegen 16 Uhr hatte Pat. plötzlich starkes Erbrechen, wirkte abwesend. Danach unter gleichzeitiger Bewußtlosigkeit klonische Zuckungen in Armen und Beinen sowie im Facialisgebiet. Die Zuckungen waren im rechten Arm und rechten Bein stärker. Déviation conjuguée nach links. Die Zuckungen dauerten etwa 20 Min. an, worauf sie allmählich abnahmen. Während des Anfalls bekam Pat. Luminal und Chloral. Sie schlief nachher ruhig. Man beobachtete nach dem Anfall keine Paresen.

6. 12.: Heute wieder frisch und lebhaft. Keine Paresen. Reflexe o. B. Lumbalpunktion: Initialdruck 180, Enddruck 130 mm H_2O. Entnahme von 5 ccm klarem, farblosem Liquor. Nonne und Pandy schwach positiv. 4,4 Zellen/cmm, überwiegend Lymphocyten.

27. 12.: Die Leber wird $1^1/_2$ Finger breit unterhalb des Brustkorbrandes palpiert, der untere Milzpol ist gerade zu palpieren. — 4. 1. 37: Die Leber hat jetzt ungefähr normale Größe, die Milz ist nicht sicher palpabel. An der Haut sind keine pathologischen Veränderungen zu sehen.

18. 1.: In den letzten 4 Tagen vereinzelt Erbrechen. Nach einem Erbrechen heute wirkte Pat. abwesend. Eine Weile später Zuckungen um Augen und Mund, auf beiden Seiten etwa gleich stark. Die Zuckungen hörten nach etwa 20 Min. auf. Diesmal keine Zuckungen in den Extremitäten.

25. 2.: Ziemlich guter Allgemeinzustand. Appetit einigermaßen. Stimmung ziemlich wechselnd. Keine neuen Anfälle. Bauch = 4. 1. 37. Gewicht 16,8 kg. — Am 25. 2. zwecks weiterer Pflege nach Hause entlassen.

Die *Temperatur* war während der 7 Monate des letzten Krankenhausaufenthaltes die ganze Zeit erhöht, meist subfebril, während längerer oder kürzerer Perioden jedoch höher, bisweilen sogar 39—40°. Die Pulskurve folgte die ganze Zeit der Temperaturkurve.

Der *Harn* zeigte bei der Aufnahme am 14. 7. 36 nichts Pathologisches. Am 20. 7. war der Harn frei von Albumin und reduzierender Substanz. Dagegen enthielt das Sediment 10—15 Eiterkörperchen pro Gesichtsfeld sowie vereinzelte körnige Zylinder. Keine Bakterien. Seit dem 25. 7. enthielt der Harn die ganze Zeit, mit Ausnahme von nur ganz vereinzelten Tagen, Spuren von Albumin. Das Sediment wechselte während dieser Zeit, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist:

Datum	Rote Blutkörperchen	Eiterkörperchen	Zylinder	Bakterien
21. 7.	0	10—15/Ges.-feld	Vereinzelte körnige	0
23. 7.	0	Zahlreiche	0	0
25. 7.	3—4	Ziemlich zahlreiche	Vereinzelte	0
29. 7.	0	Ziemlich zahlreiche	Vereinzelte	0
12. 8.	25—30	4—5	Vereinzelte hyaline	0
29. 8.	Vereinzelte	4—5	Vereinzelte hyaline	Spärlich Kokken und Stäbchen
13. 9.	0	Ziemlich zahlreiche	0	0
27. 9.	0	15—20	0	0
6. 10.	0	4—6	0	0
24. 10.	0	Vereinzelte	0	Zahlreiche Stäbchen vereinzelte Kokken
30. 10.	25—30	8—10	0	0
23. 11.	0	0	0	0
8.12.	Vereinzelte	0	0	0

Der Rest-N war am 21. 7. 36 mg-%. Harnmengen normal.

Blutuntersuchungen.

Datum	Mikro-S.R. *(Landau)* mm/1 Stunde	Hb. *(Sahli)* %	Rote Blutkörperchen (Mill.)	Weiße Blutkörperchen	Reticulocyten ‰
15. 7.	36	65	3,19	14 200	
29. 7.	30				
18. 8.	31	85	4,17	4 000	
9. 9.	39				
6. 10.	38	70	3,84	3 500	
24. 10.	43	65	3,70	3 500	11
28. 11.	24	70	4,20	5 100	

Differentialzählungen.

Datum	Neutrophile	Eosinophile	Basophile	Lymphocyten	Monocyten	Pathologische Formen, überwiegend Myelocyten
	Leukocyten %					
15. 7.	77,5			13,5	1,5	7,5
18. 8.	59,5	3	0,5	26	7	4
6. 10.	47,5	1	1	36,5	10	4
24. 10.	60			30	8	2
28. 10.	46,5	2		39,5	7	5

Augenuntersuchungen. 15. 7.: Iritis unverändert. Auf beiden Seiten leichte Stauungspapille.

30. 7.: Sehschärfe rechts 0,4, links 0,4. Die vorderen Teile der Augen sind unverändert. Doppelseitige Stauungspapille, rechts Protrusion von knapp 1 D, links Protrusion von 1 D. Augenhintergründe im übrigen o. B.

18. 9.: Sehschärfe auf beiden Augen 0,6. Vordere Teile Status quo. Jetzt nur mäßige Unklarheit beider Papillen.

24. 11.: Sehschärfe rechts 0,9, links 0,6. Rechtes und linkes Auge: Präcipitat an MB Lichtweg. Iris nicht gereizt. Verringerte Unklarheit der Papille.

2. 2. 37: Sehschärfe rechts 0,8—0,9, links 0,5. Die Präcipitate haben stark abgenommen. Jetzt nur noch unbedeutende Unklarheit der Papillen. Möglicherweise sind die Papillen ein wenig blaß.

Röntgenuntersuchungen. 23. 7. *Lungen:* Der Mittelschatten scheint seit der Untersuchung am 30. 5. in Höhe des oberen Mediastinum nach rechts an Breite zugenommen zu haben. Im übrigen ist der Status im Thorax unverändert.

1. 8. *Lungen:* Die Diaphragmawölbungen stehen etwas hoch, was am besten bei Vergleich mit dem Rdgm. vom 23. 7. in Erscheinung tritt.

Eine vergleichende Betrachtung mit den Rdgm. von früheren Untersuchungen (3. 2., 16. 5. und 23. 7. 36) zeigt, daß bei den beiden ersten Untersuchungen eindeutige Veränderungen in beiden Lungenfeldern in Form einer deutlich verstärkten flecken- und streifenförmigen Zeichnung sowie etwas verdichtete Hilusgebiete vorlagen. Die Veränderungen in den Lungenfeldern sind nun völlig verschwunden. Auch die Hilusveränderungen scheinen zurückgegangen zu sein.

9. 9. *Lungen:* Bei Vergleich mit dem Rdgm. vom 1. 8. keine Veränderungen. Handskelet: Nichts Pathologisches. — 14. 9. *Nieren:* Seit dem 15. 5. sind beide Nierenschnitte ein wenig größer geworden. — 18. 11. *Lungen:* Die allgemeine Lungenzeichnung scheint stärker hervorzutreten als am 9. 9. Handskelet: Fortgesetzt nichts Pathologisches.

22. 12.: Die *Übersichtsbilder des Bauches* zeigen Nierenschatten von unveränderter Größe im Vergleich zum Rdgm. vom 14. 9. 36. Über dem unteren Teil der linken Niere projiziert man eine hanfkorngroße kalkdichte Schale, die der Niere angehört. Dieselbe war bei der Untersuchung im Januar 1936 nicht vorhanden, dagegen läßt sie sich auf dem Rdgm. vom 16. 5. und vom 14. 9. feststellen, sie hat allmählich an Größe zugenommen.

24. 2. 37 *Harnwege:* Die Nierenschatten treten in gleicher Größe wie am 22. 12. 36 hervor. Die hanfkorngroße kalkdichte Schale im unteren Teil der linken Niere liegt unverändert an ihrem Platz.

Tuberkulinuntersuchungen: 21. 7. 0,01 mg Tuberkulin intracutan negativ. 23. 7. 0,1 mg negativ. 25. 7. 1 mg negativ. 2. 8. 10 mg negativ.

Behandlung: Allgemein roborierende Behandlung. 26. 8.—21. 9. Bestrahlung mit Quarzlampe. In der Zeit vom 16. 9. 36—21. 2. 37 insgesamt 15 Injektionen mit Aurodetoxin, in steigenden Dosen von 0,1—0,5 g, später jedesmal 0,5 g.

Die *Diagnose* „Lymphogranulomatosis benigna" dürfte in dem oben geschilderten Fall völlig sicher sein. Die histologische Untersuchung wurde an einem vergrößerten Cubitallymphknoten ausgeführt, was in einem solchen Fall wie diesem als vorteilhaft anzusehen ist, da man erwarten kann, daß das pathologische Bild hier reiner ist, als es häufig in den übrigen oberflächlichen Lymphknoten ist. Das histologische Bild war in allen Teilen das für die Lymphogranulomatosis benigna typische. Auch das klinische Bild mit typischen Hautveränderungen, Uveitis, Vergrößerung der Milz, der Leber und der Lymphknoten paßt sehr gut zu dieser Diagnose, ebenso die negative Tuberkulinreaktion (bis 10 mg intracutan).

Es bereitet gewisse Schwierigkeiten, festzustellen, wann der krankhafte Prozeß eingesetzt hat. Indessen konstatierte der Arzt der Pat. im März 1935 im Zusammenhang mit Infektion des Rachens und Fieber, daß die Milz vergrößert war. Da die Pat. seit dieser Zeit krank gewesen ist, mit so gut wie andauerndem Fieber, und da die Milzvergrößerung zeitweilig auch in dem folgenden Verlauf festzustellen war, dürfte es richtig sein, anzunehmen, daß die jetzige Krankheit schon damals begonnen hat. Die Pat. war damals *4 Jahre und 3 Monate* alt. Ob die Krankheit schon früher begonnen haben kann, läßt sich unmöglich mit Sicherheit entscheiden. Vom Alter von 10 Monaten bis zum Alter von 2 Jahren hatte sie eine Ausschlagkrankheit im Gesicht und an der Streckseite der Arme, mit erhöhten braunroten Flecken von $^1/_2$—3 cm Durchmesser, ohne Jucken. Die Beschreibung dieses Ausschlages kann mit der benignen Lymphogranulomatose übereinstimmen. In Anbetracht des oft sehr langwierigen Verlaufs der Lymphogranulomatosis benigna ist es sehr wohl denkbar, daß die Ausschlagkrankheit in jenem frühen Alter wirklich von derselben Art war wie die später beobachtete. Dann würde also der krankhafte Prozeß bereits am Ende des ersten Lebensjahres begonnen haben. Indessen liegen keine ausreichenden Gründe für diese Annahme vor. Es kann sich ja ebenso gut um eine andere Ausschlagkrankheit gehandelt haben, z. B. um einen der in diesem Alter gewöhnlichen allergischen Ausschläge. Es sei jedoch bemerkt, daß die benigne Lymphogranulomatose sehr wohl schon bei Kleinkindern vorkommen kann *(Türk, Sutton)*.

Seit dem Zeitpunkt, an welchem vor über 2 Jahren die Milzvergrößerung im März 1935 festgestellt wurde, hat Pat. so gut wie ständig unter ärztlicher Aufsicht gestanden. Es ist beleuchtend für die diagnostischen Schwierigkeiten, die ein Fall von der Art des vorliegenden bereiten kann, daß die Diagnose „Lymphogranulomatosis benigna" erst im Mai 1936 gestellt werden konnte.

Die *Krankengeschichte* enthält ebenfalls eine ganze Reihe bemerkenswerter Einzelheiten. Besonders fällt die so gut wie konstante *Temperaturerhöhung* während bedeutend mehr als $1^1/_2$ Jahren ins Auge. Gewöhnlich

war die Temperatur subfebril, zeitweilig jedoch höher und während kürzerer Perioden sogar zwischen 39 und 40°. Außerdem vereinzelte Spitzentemperaturen. Während der Zeit, wo das Exanthem im Gesicht aufzutreten begann, war die Temperatur etwa 1 Woche lang von anderem Typus, mit starken Temperaturschwankungen von 36,4—37° bis 39° bis 39,6°. In der Literatur war kein Fall von Lymphogranulomatosis benigna mit so hohem und lang dauerndem Fieber zu finden. Gewöhnlich ist Afebrilität oder subfebrile Temperatur angegeben *(Bergel* und *Scharff, Sundelin)*. Kurz dauernde Temperatursteigerungen sind jedoch oft beobachtet worden, gewöhnlich im Zusammenhang mit der Eruption der Hautsymptome *(Bergel* und *Scharff, Kyrle)* oder in Progressionsstadien der Krankheit *(Sundelin)*. In unserem Fall war die Temperatur wie gesagt während eines erheblichen Zeitraums konstant erhöht und sie hielt sich relativ hoch auch in Zeiten, wo man einen deutlichen Rückgang sowohl der Hautaffektion als der Veränderung der inneren Organe beobachten konnte. Das erste Auftreten der Hautsymptome machte sich in der Temperaturkurve durch eine bemerkenswerte Veränderung der Temperatur von subfebriler Temperatur zu einige Tage anhaltendem, stark remittierendem Fieber mit Tagesschwankungen von bis zu 3° geltend.

Die *Senkungsreaktion* war während der ganzen Operation erhöht und zeitweilig annähernd maximal erhöht (40—43 mm/1 Stunde nach *Landaus* Mikromethode). In gewöhnlichen Fällen ist die Senkungsreaktion bei der benignen Lymphogranulomatose nur mäßig erhöht *(Sundelin)*.

Krankhafte Veränderungen konnten in folgenden Organen konstatiert werden: in der Haut, den Lymphknoten, der Milz, der Leber, den Nieren, den Lungen, den Augen, den Sehnerven und dem Zentralnervensystem.

Die *Hautveränderungen* traten relativ wenig hervor. Während des größeren Teils der Observation wies die Haut keine Symptome auf. Während einer kürzeren Zeit bestanden Veränderungen an den Armen und im Gesicht. An den Unterarmen traten einige kleine rotcyanotische Flecken mit unbedeutender Infiltration auf, und das Gesicht zeigte eine rotcyanotische Fleckigkeit. Auch im Gesicht konnte man in einem Teil der rotcyanotisch gefärbten Hautpartien bei Palpation eine leichte Infiltration fühlen. Die Hautveränderungen verschwanden schon nach ein paar Monaten und hinterließen keine Narben oder Gefäßerweiterungen. Am längsten blieb eine gewisse Erythrocyanose im Gesicht bestehen.

Auch die *Lymphknotenschwellungen* waren ziemlich leichter Art. Man konnte nur wenige, höchstens bohnengroße Knoten palpieren. Schon *Boeck* hob hervor, daß von den verschiedenen Lymphknotengruppen die Cubitalknoten besonders oft kräftig reagierten. Es kann von Interesse sein, zu bemerken, daß es gerade die vergrößerten Cubitalknoten waren, die in unserem Fall zu der richtigen Diagnose führten. Das Röntgenogramm des Thorax läßt erkennen, daß auch die Lymphknoten an den Lungenhili wahrscheinlich etwas vergrößert waren.

Sowohl die *Leber* als die *Milz* wurden bei Palpation deutlich vergrößert gefühlt. Diese Vergrößerung konnte durch das Röntgenbild verifiziert werden.

Von größerem Interesse ist es, daß man im Röntgenbilde eine sichere Vergrößerung der beiden *Nieren* konstatieren konnte. Daß die Nieren der Sitz pathologischer Veränderungen waren, zeigen auch die Harnuntersuchungen. Seit dem 21. 7. 36 enthielt der Harn pathologische Bestandteile. Seitdem war Heller die ganze Zeit schwach positiv, und das Sediment war von wechselnder Beschaffenheit, doch mit der Tendenz einer Verringerung der pathologischen Bestandteile. Die Literatur kennt recht zahlreiche Fälle von Lymphogranulomatosa benigna mit Albumin im Harn und pathologischem Sediment. Es erscheint in unserem Falle am natürlichsten, anzunehmen, daß die für die benigne Lymphogranulomatose typischen Infiltrationen auch in den Nieren vorkamen, was zu einer Nierenvergrößerung und zum Auftreten von pathologischen Bestandteilen im Sediment führte. Es verdient bemerkt zu werden, daß sich im Verlauf der Krankheit in der linken Niere ein kleines Konkrement entwickelt hat.

Lungenveränderungen sind bei der benignen Lymphogranulomatose sehr häufig, laut *Martenstein* sollen sie in 94% der Fälle vorkommen. Auch in unserem Fall scheinen die Lungen Sitz von Veränderungen gewesen zu sein, jedoch nur in sehr geringem Ausmaß. Nur bei einer einzigen Untersuchung hörte man einige feine, harte Rasselgeräusche. Bei allen anderen Untersuchungen ergab die physikalische Untersuchung normale Verhältnisse. Bei den Röntgenuntersuchungen sah man jedoch ein paarmal leichte, aber eindeutige Veränderungen in beiden Lungenfeldern in Form einer verstärkten flecken- und streifenförmigen Zeichnung. Außerdem hat wahrscheinlich eine leichte Vergrößerung der Hiluslymphknoten vorgelegen.

Bei den *Augenuntersuchungen* wurde eine *Uveitis chronica,* eine relativ häufige Komplikation der benignen Lymphogranulomatose, festgestellt. Die Uveitis bestand lange Zeit ungefähr unverändert, nachdem sie im Mai 1936 konstatiert worden war. Erst in der letzten Zeit war die Tendenz einer Besserung zu vermerken. Die Ursache dieser Uveitiden ist umstritten. Man hat u. a. von toxischer Einwirkung seitens der Herde an anderer Stelle des Körpers gesprochen. Außer Uveitiden hat man bei der Lymphogranulomatosis benigna auch kleine herdförmige Bildungen in der Iris gesehen. In unserem Fall waren keine solchen zu verzeichnen.

Bei der Augenuntersuchung am 25. 5. 36 wurde festgestellt, daß die Patientin außer der Uveitis auch *doppelseitige Stauungspapillen* hatte. Diese steigerten sich später bis zu einer Protrusion von 1 Dioptrie auf beiden Seiten. Die Stauungspapillen haben später abgenommen, so daß nur noch eine geringe Unklarheit besteht. Die Sehschärfe, die auf beiden Augen, als die Stauungspapillen am stärksten entwickelt waren, bis auf

0,4 herabgesetzt war, hat sich später auf 0,9 auf dem rechten Auge und 0,5—0,6 auf dem linken Auge gebessert. Veränderungen der Sehnerven bei Lymphogranulomatosis benigna sind bisher nur zweimal beobachtet worden. *Salvesen* sah 1935 einen Fall mit Neuritis optica auf dem rechten Auge und stark geschwächtem Sehvermögen. Auch in diesem Falle trat eine Besserung der Sehschärfe und ein Rückgang des pathologischen Prozesses im Sehnerv ein. Den zweiten Fall mit Veränderungen der Sehnerven veröffentlichten *Lenartowicz* und *Rothfeld* sowie später *Reis* und *Rothfeld* 1930. Hier bestand bei einem 17jährigen Mädchen rechtsseitig eine Papillenatrophie nach Stauungspapille mit Protrusion von 5 Dioptrien. Im linken Auge fand sich eine weiße Tumormasse, die fast die ganze Netzhaut bedeckte und sich etwa 20 Dioptrien im Auge vorwölbte. Die Sektion zeigte in diesem Fall, daß sowohl die linke Netzhaut als die beiden Sehnerven von für Lymphogranulomatosis benigna typischem Gewebe durchsetzt waren. In unserem Fall brauchen indessen die Sehnerven nicht der Sitz von Infiltraten gewesen zu sein. Ebensogut läßt sich denken, daß die Stauungspapillen sekundär zu einem intrakraniellen Prozeß entstanden sind.

Die Krankheitsgeschichte weist nämlich sichere Zeichen dafür auf, daß ein Prozeß im *Zentralnervensystem* im Gange war. Die diesbezüglichen Erscheinungen waren Erbrechen, Teilnahmslosigkeit, Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit, Veränderungen im Liquor, und wenn wir wollen, die Stauungspapillen. Gleichzeitig damit, daß die Stauungspapillen zurückgebildet wurden, besserte sich auch das übrige Befinden der Patientin, sie wurde lebhafter, das Erbrechen hörte auf, und auch die Veränderungen der Lumbalflüssigkeit nehmen in Richtung auf die Norm ab.

Während der Observation hatte Pat. drei *Krampfanfälle*, nämlich am 6. 10 und 5. 12. 36 sowie am 18. 1. 37. Die beiden ersten Anfälle waren so gut wie identisch gleich. Nach einem Erbrechen trat Benommenheit auf, und gleich darauf bekam die Pat. allgemeine klonische Krämpfe mit gleichzeitiger tiefer Bewußtlosigkeit. Die Krämpfe waren im rechten Arm und rechten Bein stärker als auf der linken Seite. Bei dem einen Anfall waren die Zuckungen im linken Facialisgebiet ausgeprägter als auf der rechten Seite. Nach dem ersten Krampfanfall, der als der schwerste angesehen wurde, trat eine vorübergehende Parese im rechten Arm und Bein auf. Der dritte Krampfanfall begann ebenso wie die beiden ersten, war jedoch sehr leicht und ging schnell vorüber.

Bei der Lumbalpunktion am 18. 7. 36, etwa $2^1/_2$ Monate vor dem ersten Krampfanfall, enthielt der Liquor 8,9 Zellen/cmm, davon 4,6 Lymphocyten. Nonne und Pandy waren stark positiv. Am 8. 8. und 28. 8. waren die Eiweißreaktionen schwächer und die Zahl der Zellen niedriger. 2 Tage nach dem ersten Krampfanfall war der Liquorbefund völlig normal. Am Tage nach dem zweiten Krampfanfall fand man wieder schwach positive Eiweißreaktionen sowie eine leichte Zunahme der Zellenzahl (4,4 Zellen

je mm). Nach diesen Untersuchungen hat es den Anschein, als ob die Krampfanfälle nicht von einer Steigerung der Liquorveränderungen begleitet gewesen wären. Da die Pat. bei den Punktionen nicht völlig ruhig war, lassen sich aus den erhaltenen Druckwerten keine sicheren Schlüsse ziehen. Es ist bemerkenswert, daß die Pat. fast gar nicht über Kopfschmerzen klagte.

Wenn es sich darum handelt, sich eine Auffassung über die Art des intrakraniellen Prozesses zu bilden, so liegt es am nächsten, an Infiltrate im Gehirn oder den Meningen von derselben Art wie in den übrigen Organen zu denken. Es würde sich mit anderen Worten um eine *intrakranielle Lokalisation* der für die benigne Lymphogranulomatose typischen Infiltrate handeln. Als Stütze für die Richtigkeit einer solchen Auffassung kann angeführt werden, daß eine derartige Lokalisation im Zentralnervensystem bei dieser Krankheit früher in einigen Fällen beobachtet worden ist.

In dem schon erwähnten Fall, der 1930 von *Lenartowicz* und *Rothfeld* beschrieben worden ist, wies die betreffende Pat. zunehmende Teilnahmslosigkeit auf, ferner Verschlechterung des Sehvermögens, Paresen in den unteren Extremitäten, beiderseitig positiven Babinski, wiederholte Anfälle von Bewußtlosigkeit und allgemeinen Krämpfen sowie stark positive Eiweißreaktionen im Liquor. Der Exitus trat während eines Krampfanfalles ein. Die Sektion zeigte basal im Gehirn sowie in den Sehnerven und in der linken Netzhaut ausgedehnte Infiltrate. Das histologische Bild war im Gehirn und in den Sehnerven dasselbe wie in den anderen inneren Organen und der Haut. *Rothfeld* hat 1930 eine ähnliche Krankengeschichte mitgeteilt. Bei dem betreffenden Patienten, einem 40jährigen Mann mit Lymphogranulomatosis benigna, traten im weiteren Verlauf Krampfanfälle, Paresen, gekreuzte Sensibilitätsstörungen sowie bulbäre Erscheinungen und Kleinhirnsymptome auf. In diesem Fall wurde keine Sektion gemacht. Ferner weist die Literatur 2 Fälle mit Symptomen seitens der Hypophyse in Form von Diabetes insipidus auf. Der eine ist von *Tillgren* 1935 (pathologisch-anatomische Untersuchung von *Wahlgren*), der andere von *Lesné, Launay* und *Sée* 1936 veröffentlicht worden. Insgesamt würden also einschließlich unseres Falles Beschreibungen über 5 Fälle von benigner Lymphogranulomatose vorliegen, die mit Gehirnveränderungen einhergegangen sind. 2 von diesen Fällen betrafen Kinder.

Sollte sich die Annahme *Withs*, daß die Febris uveoparotidea und die Lymphogranulomatosis benigna verschiedene Bilder einer und derselben Krankheit darstellen, als richtig erweisen, so kommen noch einige Fälle mit Lokalisation des pathologischen Prozesses im Gehirn hinzu *(Heerfordt, Uhthoff, Lehmann)*.

Symptome seitens des Zentralnervensystems können also bei der benignen Lymphogranulomatose vorkommen, doch ist diese Kompli-

kation als selten zu betrachten. Indessen erhält sie durch die ernste Prognose, die man in diesen Fällen stellen muß, ihre Bedeutung. Von den 5 erwähnten Fällen verliefen 2 infolge der Gehirnkomplikationen tödlich *(Rothfeld, Lenartowicz* und *Rothfeld)*, und von den übrigen sind 2 nicht genügend lange Zeit verfolgt worden, so daß man sich nicht über die endgültigen Aussichten äußern kann. Unser Fall scheint besonders bemerkenswert zu sein, da die Symptome seitens des Zentralnervensystems deutlich die Tendenz zeigten, zurückzugehen. Es ist jedoch verfrüht, sich darüber zu äußern, ob die Besserung von Dauer sein wird.

Das *Blutbild* der Pat. ist durch wiederholte Untersuchungen verfolgt worden. Die Literatur gibt an, daß man gewöhnlich Leukopenie, relative Lymphocytose, Eosinophilie und vor allem Monocytose findet *(Sundelin, Bergel* und *Scharff, Lindau)*. In unserem Fall fanden wir recht niedrige Werte für die weißen Blutkörperchen: bei verschiedenen Untersuchungen 3500—3500—4000—5100—5700—6900—8100. Bei einer Untersuchung erhielt man jedoch den Wert 14200. Die Differentialzählung zeigte nichts von Interesse, mit Ausnahme der Untersuchung, die vorgenommen wurde, als die Hauptsymptome der Pat. auf dem Höhepunkt waren. Das Blut enthielt damals 5,5% eosinophile Leukocyten, 10,5% Monocyten und 40% Lymphocyten, somit Veränderungen in der Richtung, die als für die Krankheit typisch angegeben worden sind. Es ist daher möglich, daß die Blutveränderungen in einem gewissen Zusammenhang mit den Hautsymptomen stehen.

Bei der Tuberkulinprüfung erwies sich die Pat. bei Dosen von bis zu 10 mg intracutan als *tuberkulinnegativ*. Die Pat. wurde mit allgemein roborierenden Mitteln, Sonnenbädern und Quarzlichtbädern behandelt. Als die Quarzlichtbehandlung eingesetzt wurde, waren die Hautsymptome schon annähernd verschwunden, und sie verschwanden bald völlig. Danach wurden insgesamt 15 Injektionen mit Aurodetoxin *(Wülfing)* gegeben, und das Befinden der Pat. besserte sich im Laufe der Behandlung sichtlich, der Allgemeinzustand wurde besser, Leber und Milz nahmen an Größe ab, die Nierenreizung wurde geringer, die Symptome seitens des Zentralnervensystems zeigten die Tendenz, zurückzugehen. Natürlich ist es schwer zu beurteilen, welche Rolle das Aurodetoxin hierbei gespielt hat. Indessen scheint Veranlassung zu bestehen, das Prüfen dieses Mittels auch in anderen Fällen von benigner Lymphogranulomatose fortzusetzen. Es ist zu bemerken, daß die Pat. das Präparat gut vertrug. Trotzdem die Nieren bei Beginn der Behandlung nicht intakt waren, wurde von einer gesteigerten Nierenreizung nichts bemerkt, eher scheint auch die Nierenaffektion eine Verbesserung erfahren zu haben. Sonnenbäder sind u. a. von *Muschter* empfohlen worden. Es ist hervorzuheben, daß sich in unserem Fall die Symptome des intrakraniellen Prozesses während der Zeit entwickelten, als die Pat. die kräftigste Sonnenbestrahlung erhielt. Die übrigen Behandlungsmethoden, wie

Arsenik (*Boeck, Bergel* und *Scharff, Sundelin* u. a.), Röntgen (*Samek, Lenartowicz* und *Rothfeld, Bergel* und *Scharff* u. a.) und Antileprol *(Lomhold)* sind in unserem Fall nicht versucht worden.

Ferner sind im Anschluß an den hier geschilderten Fall einige Worte über die *Prognose bei benigner Lymphogranulomatose* zu bemerken. Im allgemeinen wird diese als sehr gut bezeichnet, wie ja auch aus dem Namen zu ersehen ist. *Stein* sagt sogar, daß sie ein harmloses Leiden sei. Zweifellos trifft dies für einen großen Teil der Fälle auch zu. Selbst wenn der Verlauf sich bisweilen äußerst lange hinzieht, pflegt die Krankheit den Allgemeinzustand gar nicht oder nur sehr unbedeutend zu beeinflussen. Es ist indessen zu betonen, daß die Krankheit nicht immer so unschuldig ist. Gewöhnlich ist es die Lokalisation des krankhaftes Prozesses, die in manchen Fällen zu Komplikationen ernster Art Anlaß gibt, und sie kann sogar zur Todesursache werden.. Oben wurde bereits die ernste Prognose bei Lokalisation des Prozesses im Gehirn erwähnt. Auch wenn periphere Nerven Sitz von Infiltraten werden, können schwere Schädigungen auftreten, die Paresen im Gefolge haben *(Mazza)*. Bei ausgeprägter Osteitis tuberculosa multiplex cystica kommen nicht selten trophische Störungen an Fingern und Nägeln vor (*Jüngling, Lenartowicz* und *Rothfeld, Voorhoeve* u. a.). Diese trophischen Störungen können dazu führen, daß Mutilation einer oder mehrerer Zehen oder Finger auftritt. *Fleischner* und *Brock* haben je 2 derartige Fälle beschrieben. Aber auch in anderen Körperteilen können schwere Mutilationen auftreten. *Chetelier* beschreibt einen ziemlich akut verlaufenden Fall mit Wegfall der Oberlippe, der mittleren Backenpartien und der unteren Hälfte der Nase, der Fall führte nach 6monatigem Kranksein zum Tode. *Sundelin* erwähnt einen von *Walz, Mylius* und *Schürmann*, bei dem große Drüsenvergrößerungen im Bauch und im Mediastinum schwere Kompressionssymptome ergaben und schließlich zur Todesursache wurden. *Schaumann* hebt hervor, daß die Krankheit auch durch weit fortgeschrittene Destruktion des hämatopoetischen Apparates zum Tode führen kann, sowie durch Herzinsuffizienz, die durch die gesteigerte Arbeit verursacht wird, welche das Herz infolge des Vorhandenseins ausgedehnter Lungenveränderungen leisten muß. Die chronische Uveitis kann zur Erblindung führen *(van Husen, Schoeppe)*. Auch wenn die Sehnerven von dem pathologischen Prozeß angegriffen werden, kann Blindheit die Folge sein *(Reis* und *Rothfeld)*. *van Husen, Schoeppe* sowie *Reis* und *Rothfeld* haben auch sämtlich betont, daß die benigne Prognose nur als relativ zu betrachten ist.

Einleitend wurde hervorgehoben, daß die *Lymphogranulomatosis benigna* nur in wenigen Fällen *bei Kindern* beobachtet worden ist. Um eine Auffassung darüber zu gewinnen, wie häufig die Krankheit bei Kindern ist, wurde die einschlägige Literatur durchforscht. In die nachfolgende Übersicht sind nur die Fälle aufgenommen worden, die vor dem vollendeten 13. Lebensjahr erkrankt waren. Es sei bemerkt, daß wahrscheinlich vereinzelte Fälle bei der Durchmusterung der Literatur übersehen worden

sein können, da besonders in früheren Jahren eine recht wechselnde Nomenklatur angewandt wurde. Hierzu kommt, daß verschiedene Fälle auf Kongressen und bei Demonstrationsabenden vorgestellt worden sind und daß in den Referaten sehr oft Angaben über das Alter der Patienten fehlen. Wahrscheinlich dürfte deshalb eine etwas größere Zahl von Fällen von Lymphogranulomatosis benigna mit Beginn der Krankheit im Kindesalter beobachtet worden sein, als aus der untenstehenden Tabelle hervorgeht.

In der folgenden Tabelle sind unter A 10 Fälle zusammengestellt worden, in denen die Diagnose der Lymphogranulomatosis benigna als sicher

Nr.	Autor, Jahr der Veröffentlichung	Alter bei der Erkrankung, Geschlecht	Tuberkulinprüfung	Lokalisation O.m.c. = Ostit. tbc. multipl. cystica	Bemerkungen
			A. Sichere Fälle.		
1	*Rieder* 1910	12 Jahre ♂		Haut. O.m.c.	Bei der Veröffentlichung 1910 dauerte die Krankheit seit 13 Jahren an
2	*Sutton* 1914	$1^1/_2$ Jahre ♀	Pirquet neg.	Haut	Typisches histologisches Bild
3	*Hosemann* 1921	11 Jahre ♂		Haut. O.m.c.	Spontanfrakturen. Mißstellungen. Histologische Diagnose
4	*Lewandowsky* 1921	11 Jahre ♂	Tuberkulinprüfung neg.	Haut. Speichel- und Tränendrüsen. Milz. Lymphknoten	Histologische Untersuchung
5	*Fraenkel* 1922	10 Jahre ♂		Haut. O.m.c. Lymphknoten	Bei der Veröffentlichung 1922 dauerte die Krankheit seit 10 Jahren an. Histologische Untersuchung
6	*Voorhoeve* 1922	10 Jahre ♀	Pirquet pos.	Haut. O.m.c. Hilusadenitiden	Bei der Veröffentlichung 1922 dauerte die Krankheit seit 8 Jahren an. Trophische Nagelveränderungen
7	*Türk* 1929	4 Mon. ♀	Pirquet und intracutan neg.	Haut	Histologische Untersuchung. Brustkind 10 Mon. Keine Tbc.-Exposition
8	*Bayer* 1933	9 Jahre ♂	0,5 mg neg.	Haut. O.m.c. Hilusadenitiden	Diagnose durch einen Hautspezialisten kontrolliert. Blut: Weiße 6200. Eosin. 5,5%, Monoc. 8%, Lymphoc. 40%
9	*Lesné, Launay u. Sée* 1936	7 Jahre ♂	Zuerst neg., später pos.	Haut. O.m.c. Hypophyse	Trophische Nagelveränderungen
10	*Roos* 1937	4 Jahre ♀	Mantoux 10 mg neg.	Haut, Leber, Milz. Lymphknoten. Nieren. Augen. Gehirn	Histologische Untersuchung

Nr.	Autor, Jahr der Veröffentlichung	Alter bei der Erkrankung, Geschlecht	Tuberkulinprüfung	Lokalisation O.m.c. = Ostit. tbc. multipl. cystica	Bemerkungen
			B. Fälle mit wahrscheinlicher Diagnose.		
11	*Weber* 1921	3 Woch. ♂		Haut. O.m.c. Hilusadenitiden	Trophische Störungen. Mutilationen. Muttermilch 7 Wochen. Keine Tbc.-Exposition
12	*Gottron* 1930	6 Jahre ♂	Percutan und cutan neg.	Haut	Blut: Weiße 6200. Eosin. 5,5%. Monoc. 8%, Lymphoc. 63,5%
13	*Jacobsen* 1936	7 Jahre ♀	0,1 mg pos.	O.m.c. Allgemeine Drüsenschwellung	Starb 5 Jahre nach der Erkrankung an Tbc.-Infektion. Vater hatte offene Lungentuberkulose. Histologische Untersuchung
14	*Jacobsen* 1936	12 Jahre ♀	Mantoux 5 mg und früher auch 10 mg neg.	Allgemeine Drüsenschwellung. Leber	Schwester der vorigen. Starb 5 Jahre nach der Erkrankung an Tbc.-Meningitis. Histologische Untersuchung
			C. Fälle mit diskutabler Diagnose.		
15	*Schwentker* 1931	1 Jahr ♂	Mantoux 0,1 mg pos.	Allgemeine Drüsenschwellung. Leber. Milz. Atypische O.m.c.	Positive Meerschweinchenprobe von punktierter Knochencyste. Wassermann pos.
16	*Polland* 1931	3 Mon.	Hautreaktion neg.	Haut	Nicht ganz typisches histologisches Bild
17	*Leidi* 1928	3 Mon.	neg.	Haut	Nicht ganz typisches histologisches Bild

beurteilt worden ist. Unter B sind 4 Fälle angeführt, bei denen die Diagnose wahrscheinlich Lymphogranulomatosis benigna war. *Weber* hat bei einem Säugling ein typisches Bild von Ostitis tuberculosa multiplex cystica mit Mutilation mehrerer Fingerspitzen beobachtet. Hautsymptome im Gesicht mit Teleangiektasien und an den Armen sowie Vergrößerung der Hiluslymphknoten waren ebenfalls vorhanden. Fall Nr. 12 ist von einem Hautspezialisten *(Gottron)* beobachtet worden. Die beiden Fälle *Jacobsens* betrafen zwei Schwestern, die beide an Tuberkulose starben und mit größter Wahrscheinlichkeit vom Vater angesteckt worden waren, der eine offene Lungentuberkulose hatte. Sie waren indessen 5 Jahre lang wegen allgemeiner Lymphknotenschwellung unter Beobachtung. Die eine Pat. hatte außerdem ein für Ostitis tuberculosa multiplex cystica typisches Röntgenbild und die andere eine bedeutend vergrößerte Leber. Wie auch *With* hervorgehoben hat, dürfte es am wahrscheinlichsten sein, daß es sich in beiden Fällen um Lymphogranulomatosis benigna gehandelt hat.

Unter C sind 3 Fälle angeführt, bei denen möglicherweise eine benigne Lymphogranulomatose vorgelegen hat, die Diagnose jedoch auch eine

andere gewesen sein kann. *Schwentkers* Fall weist große Ähnlichkeiten mit der benignen Lymphogranulomatose auf: allgemeine Drüsenschwellung, Leber- und Milzvergrößerung sowie multiple Cystenbildungen im Skelet. Es handelt sich jedoch nicht um das für die Ostitis tuberculosa multiplex cystica typische Bild mit zahlreichen kleinen Aufhellungen in den kleinen Knochen der Hände und Füße, sondern um große Cystenbildungen in den langen Röhrenknochen. Tuberkulinreaktion positiv. Impfung am Meerschweinchen mit Punktat von einer der Cysten ergab positives Resultat für Tuberkulose. Handelt es sich in diesem Fall um Lymphogranulomatosis benigna, so scheint er als ein Parallelfall zu den obengenannten beiden Fällen *Jacobsens* zu betrachten zu sein. *Polland* und *Leidi* haben beide Beobachtungen über eine Hautkrankheit bei Säuglingen veröffentlicht, die als Lymphogranulomatosis gedeutet wurde, bei der jedoch das histologische Bild nicht das für diese Krankheit völlig typische ist. Die Diagnose in dem *Leidi*schen Fall ist von *Radaeli* eingehend kritisiert worden.

Im Anschluß hieran ist auch zu erwähnen, daß *Maloney* und *Combes* bei einem 11jährigen Mädchen subcutane Sarkoidbildungen beobachtet haben, die auf die Cutis übergriffen und bei der histologischen Untersuchung im großen ganzen dasselbe Bild zeigten wie die Lymphogranulomatosis benigna. *Maloney* und *Combes* haben den Fall als *Darrier-Roussy*sches Sarkoid veröffentlicht. Im Hinblick auf das einleitend über diesen Krankheitsbegriff Gesagte wurde es für am richtigsten angesehen, diesen Fall nicht in die Tabelle aufzunehmen. Ebenso wurde die Beobachtung *Genoeses* eines „fibrösen Sarkoids" ausgeschlossen. Die Hautveränderung entstand hier bei einem 4jährigen Kinde nach Infektionen mit Campheröl. Wie *Kißmeyer* vorgehoben hat, bestehen keine hinreichend starken Gründe, anzunehmen, daß solche Fälle etwas mit Lymphogranulomatosis benigna zu tun haben.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß *Weil* 1925 in der Breslauer Chirurgischen Gesellschaft ein „Mädchen mit Ostitis tuberculosa multiplex cystica" vorgestellt hat. Da indessen keine Altersangabe vorliegt uud die Patientin bei Beginn der Krankheit möglicherweise über 12 Jahre alt war, konnte auch dieser Fall nicht in die Tabelle aufgenommen werden.

Es würde sich also um insgesamt *14 Fälle mit sicherer oder wahrscheinlicher Diagnose* handeln, *bei denen die Krankheit in dem eigentlichen Kindesalter begonnen hat,* nämlich vor dem vollendeten 13. Lebensjahr. Erweist es sich als richtig, auch die Febris uveoparotidea zu demselben Krankheitsbilde zu zählen, so kommen drei weitere Kinder hinzu, nämlich zwei, die im Alter von 11 *(Heerfordt, Gjessing)* und eins, das im Alter von 12 Jahren *(Hamburger* und *Schaffer)* erkrankte. In der *Berg*schen Zusammenstellung von über 40 Fällen von Febris uveoparotidea findet sich kein Fall, in dem der Patient vor dem 11. Lebensjahr erkrankt ist.

Nach dem Alter von 12 Jahren werden die Fälle von Lymphogranulomatosis häufiger. Im Alter von 13—20 Jahren sind recht viele erkrankt

(*Boeck, Martenstein, Hoffmann, van Husen, Igersheimer, Lenartowicz* und *Rothfeld, Strandberg, Urban* u. a.).

Betrachten wir die 14 Fälle von Lymphogranulomatosis benigna, die vor dem 13. Lebensjahre begonnen haben, näher, so finden wir folgende Altersverteilung:

Alter bei der Erkrankung:

Jahre	< 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anzahl	2	1	0	0	1	0	1	1	1	1	2	1	3

Wir sehen also, daß die Krankheit in den letzten Kindesjahren häufiger wird. Unter 5 Jahren kamen nur 4 Fälle vor, darunter unser eigener.

Von den 14 Fällen betreffen 9 Knaben und 5 Mädchen. Das Übergewicht der Knaben dürfte auf einem Zufall beruhen. In größeren Materialsammlungen von Erwachsenen ließ sich kein Übergewicht eines der beiden Geschlechter feststellen *(Martenstein)*.

In nicht weniger als 8 der 14 Fälle lag bei der Röntgenuntersuchung das typische Bild einer Ostitis tuberculosa multiplex cystica vor, darunter in einem Fall mit Mutilationen und in einem anderen mit Spontanfrakturen. In *Lewandowskys* Fall lag das Bild des *Mikuliczschen* Syndroms vor. 2 der Fälle hatten Komplikationen seitens des Zentralnervensystems. Im übrigen sind die Angaben über die Lokalisation der Krankheit in inneren Organen recht unvollständig.

Der Fall *Türks* ist dadurch bemerkenswert, daß die Krankheit hier schon im Alter von 4 Monaten bei einem Brustkinde begann, das keiner tuberkulösen Ansteckung ausgesetzt gewesan war.

Dnrchmustern wir die Tuberkulinprüfungen, so finden wir, daß in dreien der am frühesten veröffentlichten Fälle keine Prüfung gemacht worden ist. In den übrigen ist die Prüfung oft unvollständig, oder die Angaben über dieselbe sind so abgefaßt, daß nicht deutlich ersichtlich ist, wie die Prüfung vorgenommen worden ist. Von den nicht tuberkulinpositiven scheinen nur die Fälle *Jacobsens* und unser eigener mit genügenden Dosen geprüft worden zu sein, um sichere Tuberkulinnegativität feststellen zu können. Positive Tuberkulinreaktion wurde in 3 Fällen (Nr. 6, 9 und 13) nachgewiesen. Von diesen Kindern starb Nr. 13 (*Jacobsens* erster Fall) an einer sicheren Tuberkuloseinfektion und die Ansteckungsquelle derselben war bekannt. Auch der zweite Fall *Jacobsens* (Nr. 14) war Ansteckungsgefahr ausgesetzt gewesen und starb an einer Meningitis tuberculosa. Trotzdem diese Pat. an Tuberkulose starb, war die Tuberkulinreaktion negativ. Die letzte Tuberkulinprüfung war indessen 16 Monate vor dem Exitus gemacht worden und die Pat. kann also sehr wohl nach Ausführung dieser letzten Tuberkulinreaktion mit Tuberkulose angesteckt worden sein, wie auch *With* hervorgehoben hat.

Die *Lymphogranulomatosis benigna* ist überhaupt *eine relativ seltene Krankheit. Im Kindesalter* ist sie als *sehr selten* zu betrachten. Daß diese interessante Krankheit jedoch auch vom pädiatrischen Gesichtspunkt aus Beachtung verdient, zeigt die obige Übersicht. In einer Reihe dunkler

Krankheitsfälle besteht Anlaß, die Möglichkeit dieser Diagnose in Erwägung zu ziehen. Möglicherweise wird sich dann herausstellen, daß die Krankheit etwas häufiger ist als man glaubt, denn die Diagnose ist bei der benignen Lymphogranulomatose nicht immer so leicht klarzustellen, weshalb es möglich ist, daß man früher eine Reihe von Fällen übersehen hat.

Schließlich sei hier eine kurzgefaßte Übersicht darüber gegeben, bei welchen Gelegenheiten man vom pädiatrischen und inneren medizinischen Gesichtspunkt aus bei der Differentialdiagnose mit Lymphogranulomatosis benigna zu rechnen haben kann.

1. Bei den typischen *Hautveränderungen*, die früher gewöhnlich unter den Bezeichnungen *Boecks* Sarkoid und Lupus pernio beschrieben worden sind.

2. Bei einem *Spina ventosa-ähnlichen Bild*, das bei der Ostitis tuberculosa multiplex cystica vorkommen kann *(Jüngling, Lesné, Launay* und *Sée)*.

3. Bei gewissen chronischen Lungenveränderungen. Die Röntgenbilder des Thorax zeigen bei der Lymphogranulomatosis benigna bei positivem Befund gewöhnlich vergrößerte Hilusschatten und zentral gelegene, fächerförmig ausstrahlende Veränderungen *(Hedvall)*, in manchen Fällen gleicht das Bild jedoch mehr einer *„chronischen Miliartuberkulose" (Lindau, Hedvall, Sundelin)*.

4. Bei dem *Mikuliczschen Syndrom*. *Scharffer* und *Jacobsen* haben in einer Übersicht über das *Mikuliczsche* Syndrom die Febris uveoparotidea als mögliche Ursache genannt. Daß auch dieses Krankheitsbild bei der Lymphogranulomatosis benigna vorkommen kann, zeigt der Fall *Lewandowskys*.

5. Bei *allgemeiner Lymphknotenschwellung*.

6. Bei *Milzvergrößerungen* unbekannter Ursache.

7. Bei *chronischen Uveitiden*.

8. Bei lang dauernder Temperaturerhöhung, gewöhnlich von subfebrilem Typus.

Wenn es gilt, die Diagnose bei Krankheitsbildern sicherzustellen, bei denen man Anlaß hat, mit der Möglichkeit einer Lymphogranulomatosis benigna zu rechnen, tritt als wertvolles Hilfsmittel die *histologische Untersuchung* von Haut oder Lymphknoten hinzu. Auch die Tonsillen kann man zu demselben Zweck histologisch untersuchen *(Schaumann)*. Auch die Augenuntersuchung kann in manchen Fällen ein diagnostisches Hilfsmittel sein, da eine chronische Uveitis bei subjektiver Beschwerdenfreiheit entdeckt werden kann.

Zusammenfassung.

Verfasser beschreibt zunächst einen Fall von benigner Lymphogranulomatose bei einem Kinde. Die Krankheit begann, als die Pat. 4 Jahre alt war, Veränderungen traten auf an der Haut, den Lymphknoten, der Leber, der Milz, den Nieren, den Augen und dem Zentralnervensystem. Aus der Literatur sind teils 5 Fälle von Lymphogranulomatosis benigna

mit Gehirnveränderungen und teils 14 Fälle zusammengestellt worden, in denen die Krankheit vor dem vollendeten 13. Lebensjahr begonnen hatte. Abschließend nennt Verfasser kurz die Gelegenheiten, bei denen der Pädiater und der Internist Veranlassung haben können, bei der Differentialdiagnose an die Möglichkeit der Lymphogranulomatosis benigna zu denken.

Literaturverzeichnis.

Bayer: Jb. Kinderheilk. **138**, 31 (1933). — *Berg:* Hygiea (Stockh.) **85**, 401 (1923). *Bergel* u. *Scharff:* Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1224. — *Bering:* Dermat. Z. **17**, 404 (1910). — *Bernstein* et al.: Ref. Zbl. Hautkrkh. **33**, 826 (1930). — *Blegvad:* Acta ophthalm. (København.) **9**, 180 (1931). — *Boeck:* Arch. f. Dermat. **121**, 107 (1916). — *Brock:* Zbl. Hautkrkh. **4**, 440 (1922). — *Bukowsky:* Dermat. Wschr. **1916 I**, 383. — *Chetelier:* Ref. Zbl. Hautkrkh. **33**, 602 (1930). — *Crosti:* Giorn. ital. Dermat. **1935**. — *Fleischner:* Fortschr. Röntgenstr. **32**, 193 (1924). — *Fraenkel:* Beitr. Klin. Tbk. **50**, 441 (1922). — *Genoese:* Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 112 (1923). — *Gjessing:* Klin. Mbl. Augenheilk. **60**, 249 (1918). — *Goitron:* Ref. Dermat. Z. **57**, 69 (1930). — *Grschebin:* Ref. Zbl. Hautkrkh. **52**, 372 (1936). — *Hamburger* and *Scharffer:* Amer. J. Dis. Childr. **36**, 434 (1928). — *Hedvall:* Sv. Läkartidn. **1935**, 1484. — *Heerfordt:* Graefes Arch. **70**, 254 (1909). — *Hellerström:* Nord. med. Tidskr. **9**, 437 (1935). — *Hoffmann:* Dermat. Wschr. **1918 I**, 342. — *Hosemann:* Zbl. Chir. **1921**, 1875. — *Husen, van:* Dermat. Z. **28**, 1 (1919). — *Hvidt:* Hosp.tid. (dän.) **66**, 240 (1923). — *Igersheimer:* Klin. Mbl. Augenheilk. **74**, 518 (1925). — *Jacobsen:* J. of Pediatr. **8**, 292 (1936). — *Jüngling:* Fortschr. Röntgenstr. **27**, 375 (1919/20). — Bruns' Beitr. **143**, 401 (1928). — *Keller: v. Pfaundler* u. *Schlossmanns* Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 10, S. 742. 1935. — *Kissmeyer:* Hosp.tid. (dän.) **74**, 1047 (1931). — *Kyrle:* Arch. f. Dermat. **131**, 33 (1921). — *Lehmann:* Hosp.tid. (dän.) **1916**, 117. — *Leidi:* Giorn. ital. Dermat. **1928**. Ref. Dermat. Z. **56**, 206 (1929). — *Lenariowicz* u. *Rothfeld:* Arch. f. Dermat. **161**, 504 (1930). — *Lesné, Launay* u. *Sée:* Ref. Zbl. Hautkrkh. **54**, 26 (1936). — *Lewandowsky:* Arch. f. Dermat. **135**, 287 (1921). — *Lindau:* Acta path. scand. (København.) **5**, 101 (1928); **1936**, 157 (Suppl. 26). *Lomhold:* Dermat. Z. **70**, 57 (1934). — *Maloney* and *Combes:* Arch. of Dermat. **33**, 709 (1936). — *Martenstein:* Arch. f. Dermat. **147**, 70 (1924). — *Mazza:* Arch. f. Dermat. **91**, 57 (1908). — *Muschter:* Dermat. Z. **28**, 203 (1919). — *Oppenheim:* Arch. f. Dermat. **138**, 326 (1922). — *Plate* u. *Lewandowsky:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 539 (1913). — *Polland:* Dermat. Z. **61**, 360 (1931). — *Radaeli:* Giorn. ital. Dermat. **1935**, 999. — *Reis* u. *Rothfeld:* Graefes Arch. **126**, 357 (1931). — *Rieder:* Fortschr. Röntgenstr. **15**, 125 (1910). — *Rothfeld:* Klin. Wschr. **1930 I**, 1031. — *Salvesen:* Acta med. scand. (Stockh.) **86**, 127 (1935). — *Samek:* Zbl. Hautkrk. **33**, 22 (1930). — *Scharffer* and *Jacobsen:* Amer. J. Dis. Childr. **34**, 327 (1927). — *Schaumann:* Ann. de Dermat. **1920**, 561. — Bull. Soc. franç. Dermat. **1933**. — Brit. J. Dermat. **48**, 399 (1936). — *Schoeppe:* Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 812 (1920). *Schwentker:* Amer. J. Dis. Childr. **42**, 102 (1931). — *Slot:* Ref. Zbl. Hautkrkh. **54**, 521 (1936). — *Stein:* Acta dermato-vener. (Stockh.) **15**, 386 (1934). — *Strandberg:* Acta dermato-vener. (Stockh.) **2**, 253 (1929). — *Sundelin:* Wien. Arch. inn. Med. **27**, 437 (1935). — *Sutton:* Dermat. Wschr. **1914 I**, 537. — *Tillgren:* Brit. J. Dermat. **47**, 223 (1935). — *Türk:* Dermat. Wschr. **1929 II**, 1756. — *Uhthoff:* Klin. Mbl. Augenheilk. **50**, 474 (1912). — *Urban:* Arch. f. Dermat. **101**, 175 (1910). — *Volk:* Arch. f. Dermat. **138**, 327 (1922). — *Voorhoeve:* Zit. nach *Jüngling.* — *Wahlgren:* Acta path. scand. (Københ.) **1936**, 168 (Suppl. 26). — *Weber:* Arch. of Dermat. **6**, 485 (1922). — *Weil:* Zbl. Chir. **1925**, 941. — *With:* Nord. med. Tidskr. **12**, 1787 (1936). — J. of Pediatr. **9**, 667 (1936). — *Zieler:* Arch. f. Dermat. **119**, 127 (1914).

Pädiatrische Universitätsklinik zu Lund.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik München. — Vorstand: Prof. *M. von Pfaundler.*)

Über Blutkörperchensenkungsreaktion bei kindlicher Bauchtuberkulose.

(Ausgeführt nach der Langer-Schmidtschen Methode.)

Von

Eckart Sommerfeld, München.

(Eingegangen am 20. Oktober 1937.)

Mit der Blutkörperchensenkungsreaktion (BKS) ist dem Kliniker eine einfache Methode in die Hand gegeben, die ihm in gewissem Maße eine Orientierung über im Körper sich abspielende Krankheits- und Abwehrerscheinungen liefern kann. Insbesondere für die Beurteilung von chronisch verlaufenden oder chronisch ausklingenden Infektionskrankheiten ist die Bestimmung der Blutkörperchensenkungszeit (SZ) wertvoll. Der Ablauf eines Scharlach II, eines Gelenkrheumatismus oder gar einer Tuberkulose ist oft über lange Zeit scheinbar arm an Schwankungen und dem laufend beobachtenden Arzt fallen Zeichen, die auf Besserung oder Verschlechterung deuten, oft gerade deshalb spät auf, weil er seine Kranken täglich sieht. Besonders bei der über Monate und Jahre sich hinziehenden Tuberkulose, wo das subjektive Befinden und Aussehen des Patienten häufig irreführt, ist jede objektive Untersuchungsmethode, die sich für die Prognose der Krankheit verwerten läßt, sehr schätzbar.

In erster Linie pflegt man hier zur Beurteilung des Krankheitsablaufes heranzuziehen die Röntgenbilder, die allerdings aus Sparsamkeitsgründen nur etwa alle 6—8 Wochen neuaufgenommen werden und dann häufig durch aufnahmetechnische Unterschiede Verlaufsveränderungen vortäuschen; als zweites ist die wöchentliche Körpergewichtsmessung, als drittes evtl. das Blutzellenbild und als viertes die Körpertemperatur von Wichtigkeit. Diesen Messungen reiht sich als weiteres Glied die BKS an, indem sie anzeigt nicht nur was derzeit mit dem Körper *ist,* sondern häufig gewissermaßen auch was *wird.*

Es kommt häufig vor, daß man einen Patienten glaubt mit inaktiver ausheilender Tuberkulose aus der Behandlung entlassen zu dürfen, weil er lange Zeit in seinem körperlichen Zustand sich gebessert hat. Da tritt plötzlich ein Ansteigen der früher nur leicht erhöhten oder schon normalen BKS auf, ohne daß man schon einen greifbaren Grund dafür finden könnte. Handelt es sich nicht um interkurrente Zwischenfälle, die sich in der erhöhten Senkungszeit (SZ) ausdrücken, so sind es oftmals neue Infiltrate in der Lunge oder eine Pleuritis, ein andermal ein Erythema nodosum oder auch nur eine Phlyktäne am Auge, Prozesse, denen bereits Tage und Wochen eine Änderung der BKS vorausgeht.

Gerade auch in der Behandlung und für die Überwachung der *Kinder*tuberkulose ist die BKS in den letzten 10 Jahren zum unentbehrlichen

Rüstzeug geworden. In einer Reihe von Arbeiten wurden die Normalwerte der verschiedenen Altersstufen bei gesunden Kindern als auch die charakteristischen Senkungswerterhöhungen bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere tuberkulöser Natur festgestellt.

Die Schwierigkeit, gerade bei Kindern größere Blutmengen (1—2 ccm für die *Linzenmeier*sche BKS) wiederholt aus einer Armvene zu entnehmen, brachte mit sich, daß für Kinder Mikromethoden ausgearbeitet wurden, die nur mit geringen Blutmengen (etwa 0,1—0,2 ccm für die *Westergren*sche BKS) auskommen, wie sie leicht aus der Fingerbeere oder Ferse entnommen werden können. Eine derartige modifizierte *Westergren*sche Mikromethode ist die von *Langer-Schmidt* [1], die sich in der Pädiatrie schnell eingeführt und verbreitet hat.

Die *Langer*schen BKS-Pipetten besitzen ein Lumen von über 1 mm, wie es für eine durch die Capillarenge nicht gehemmte Senkung gefordert werden muß. Sie werden sehr einfach an ihrer Spitze bis zu einer Marke C (= Citrat) mit 5%iger Citratlösung gefüllt. Dann setzt man die Pipettenspitze an den aus der angestochenen Fingerbeere austretenden Blutstropfen, neigt die Pipette derart, daß Blut in sie einfließen kann, und läßt das entstandene Blut-Citratgemisch eine Marke B (= Blut) erreichen. Zur vollständigen Durchmischung wird schließlich der Pipetteninhalt auf einen Objektträger entleert. Die endgültige Einfüllung erfolgt bis zur Marke 0, worauf das Röhrchen senkrecht in ein Stativ gestellt wird, das die Pipettenspitze verschließt. Der Ablesungsbereich dieser Blutsenkungsmethode ist 25 mm. Die Höhe der Citrat-Blutsäule setzt sich zusammen aus dem Ablesungsbereich von 0—25 mm plus der Höhe der Pipettenspitze (dem ursprünglich mit Citrat bis zur Marke C gefüllten Rohranteil von etwa 15—20 mm Länge). Die Ablesung des blutkörperchenfreigewordenen Serum- (eig. Plasma-) Citratgemisches erfolgt im allgemeinen nach 1 Stunde, bei sehr schnellen Senkungen auch nach $^1/_2$ Stunde.

Die bequeme und schnelle Handhabung der Methode und, wie im folgenden kurz gezeigt wird, die gute Übereinstimmung der in verschiedenen Röhrchen mit demselben Blute angestellten Proben lassen sie in der kinderärztlichen Praxis als durchaus brauchbar, hinreichend genau erscheinen. Allerdings muß die Bedingung erfüllt sein, daß mit sauberen Röhren (mit Bichromat-Schwefelsäure gereinigt und gut getrocknet) gearbeitet wird.

Ein Nachteil der Methode ist, daß bei schnellen Senkungen infolge der Kürze des Rohres leicht der als „Sackung" bezeichnete Vorgang der Senkungsverzögerung eintritt. Es ist dies die gegenseitige Bremsung der Erythrocytenaggregate in ihrer Geschwindigkeit, die abhängig ist von der Höhe der Blutsäule und von dem Volumen der Blutkörperchen. Wenn man jedoch bei unserer Methode von vornherein auf die Vergleichbarkeit mit anderen Senkungsmethoden verzichtet, so ist er durchaus in Kauf zu nehmen.

Ein weiterer Nachteil ist, daß das Mischungsverhältnis von Citrat : Blut, das bei der BKS 1 : 4 betragen soll, in den *Langer*schen Röhren nicht genau eingehalten ist. Nach der Originalbeschreibung von *Langer-Schmidt* soll das Verhältnis bei der Methode 1 : 5 betragen. Durch Auswiegen mit Quecksilber konnte festgestellt werden, daß die einzelnen Röhrchen jedoch differente Citrat-Blutzusammensetzung zeigen. Die nachgeprüften Röhrchen, die allerdings nicht mehr von der ursprünglich herstellenden Firma [2] stammen, schwankten in ihrem Citrat-Blutverhältnis zwischen 1 : 4,8—6,6. Die für die Methode benötigte Blutmenge wird um 0,12 ccm angegeben. Nach obigen Volumenbestimmungen berechnet sie sich in unseren Röhrchen zwischen 0,127 und 0,186 ccm.

[1] *Langer, H.* u. *W. Schmidt:* Z. Kinderheilk. **41**, 72—77 (1962).

[2] Vereinigte Fabriken für Laboratoriumsbedarf Berlin, Scharnhorststraße.

Um festzustellen, wieweit trotzdem eine leidliche Übereinstimmung der in verschiedenen Röhrchen ermittelten Senkungszeiten erzielt werden kann, wurden die Senkungswerte nach einer Stunde, bei Füllung mit Blut gleicher Herkunft, in möglichst verschiedenartigen Röhren ermittelt. Im Beginn einer in der Scharlach II-Periode auftretenden Rachendiphtherie wurden beispielsweise Werte von 19,7, 18, 20, 21 und 20 in 5 Röhrchen gefunden. Die Differenzen betrugen also maximal 3 mm. Nachdem für die BKS im allgemeinen nach *Westergren* eine Übereinstimmung der Werte von 10% + 1 mm gefordert wird, bewegen sich die Differenzen der ermittelten Stundenwerte in durchaus erlaubten Grenzen. Die Unterschiede in den Werten sind bei dieser Prüfung auf das nichtkonstante Mischungsverhältnis von Citrat zu Blut zu beziehen. Bei Senkungsreaktionen eines Citrat-Blutgemisches von genau 1 : 4, das in einer Injektionsspritze hergestellt war und dann nachträglich in unsere Röhrchen gefüllt wurde, waren die Differenzen wesentlich kleiner. Es wurden beispielsweise gefunden im Beginn eines Scharlachs 12, 11,8, 11,9, 11,5 und 12,3 mm in 6 Röhrchen.

Als Normalwerte werden für die *Langer-Schmidt*sche BKS von den Autoren folgende Werte angegeben: Neugeborene 1—4 mm, Säuglinge und Kleinkinder 7—13 mm, in der Regel 9—11 mm; Werte unter 7 mm bedeuten Verlangsamung, Werte unter 3 mm sehr starke Verlangsamung der Senkung. Werte über 14 mm bedeuten Beschleunigung, über 18 mm starke Beschleunigung.

Nach dieser Orientierung über die Vergleichbarkeit der Messungen in verschiedenen Röhrchen scheint uns die verwendete Blutsenkungsmethode, mit der in unserer Klinik seit 1931 an allen tuberkulösen Kindern Senkungsreaktionen ausgeführt werden, hinreichend genau für klinische Zwecke.

Die Regel- und Gesetzmäßigkeit, welche die BKS bei der kindlichen Lungentuberkulose (tbc) erkennen läßt, besteht darin, daß die Höhe der SZ parallel geht dem exsudativen Charakter der Erkrankungsform. Die Tatsache, daß die BKS bei Säuglingen außerhalb der Neugeburtsperiode normalerweise höher ist als beim Kleinkind oder Erwachsenen, läßt sich verstehen, wenn man berücksichtigt, daß die Reaktionsnorm des Säuglings eben ausgesprochen exsudativ ist. Die Verlaufsformen der Lungentbc nehmen, vom Primärkomplex angefangen, über aktive Hilustbc, besonders wenn sie mit perihilärem Infiltrat kombiniert ist, an exsudativem Charakter zu und erreichen mit der Pleuritistbc ihren stärksten Grad. Entsprechend ist auch die BKS bei diesen Tuberkuloseformen und Stadien in aufsteigender Linie erhöht. Fast ebensohohe Werte werden beim Erythema nodosum und bei der Halsdrüsenskrophulose gefunden, gleichfalls Prozesse mit stark exsudativem Charakter. Daß die höchsten Senkungswerte erst im Sekundärstadium der Tbc besonders bei Kleinkindern, nicht aber bei Säuglingen, gefunden werden, liegt daran, daß sich erst im Sekundärstadium die stärkste Allergie und größte exsudative Entzündungsbereitschaft gegenüber der Tbc entwickelt. Der Zustand und der Grad der Allergie bestimmt sehr ausgesprochen den exsudativen Charakter des Tuberkuloseablaufes so zwar, daß es zur Ausbildung einer spezifisch-tuberkulös-exsudativen Diathese kommen kann, bei einem Individuum, das seiner Allgemeinkonstitution nach ein schlanker dürrer Astheniker sein kann, dem sicher eine allgemeine Entzündungsbereitschaft im Sinne gewöhnlicher exsudativer Diathese fehlt.

So zwanglos sich diese Tatsachen den Vorstellungen, die wir über den Mechanismus der BKS haben, einreihen, so widerspruchsvoll scheint das Ergebnis der BKS bei der *Bauchtuberkulose* zu sein. Wir fanden nämlich bei den meisten der wegen frischer aktiver Bauchtbc aufgenommenen Kindern normale, häufig sogar verkürzte Senkungszeiten. War die SZ ausnahmsweise gesteigert, so nur für kurze Zeit, in deutlicher Abhängigkeit einer Begleitkomplikation wie seröser Pleuritis (Fall 7 und 9), nach deren Abheilen sie wieder zu ihrem normalen oder gehemmten Wert zurückkehrte. War die BKS von Anfang der Baucherkrankung an hoch und blieb sie hoch, so handelte es sich, wie an Hand der mitgeteilten Krankheitsfälle gezeigt werden soll, um besonders gelagerte Fälle, wo entweder Ileus (Fall 5) oder eitrige Mischinfektion vom Darm aus in Form einer Durchwanderungsperitonitis eintrat, oder beginnende hämatogene Infizierung von Lymphdrüsen außerhalb des Darmbereiches eine hohe Senkung verursachte (Fall 8).

Unter dem hier als „Bauchtbc" allgemein zusammengefaßten Krankheitsbegriff ist verstanden sowohl primäre Darmtuberkulose (Primärherd im Darm, regional auf dem Lymphwege infizierte Mesenterialdrüsen) als auch die häufigere hämatogen entstandene Baucherkrankung im II. Stadium einer Lungentuberkulose, welche in drei extremen Formen auftreten kann: der exsudativen Bauchtbc, der Mesenterialdrüsentbc und der adhäsiven Bauchtbc, die jedoch meist als Mischform, mit mehr exsudativem, tumorösem oder trockenem Charakter in Erscheinung tritt.

Eine passende Erklärung für die immer wiederkehrende Beobachtung der niedrigen BKS, gleichgültig bei welcher Form von Bauchtbc im II. Stadium zu geben, scheint bisher nicht möglich. Zunächst drängt sich die Frage auf, ob eine Beziehung zwischen niedriger BKS und schwacher oder fehlender Tuberkulinempfindlichkeit besteht. Es ist auffallend, daß bei keinem extrapulmonalen Sitz der Tbc die Tuberkulinreaktion so häufig negativ ausfällt wie bei der abdominalen Lokalisation. Offenbar hat aber die Tuberkulinempfindlichkeit nichts mit der Senkungsgeschwindigkeit zu tun, da alle 9 hier angeführten Fälle (ausgenommen Fall 8 mit hoher BKS, wo erst wiederholte Hautproben positiv ausfielen) tuberkulinpositiv reagierten oder wenigstens gleichwertige Reaktionen (Phlyktänen) zeigten (Fall 3). Einige in früheren Jahren (vor 1932) beobachtete Bauchtbc mit wenigstens einmaliger negativer Tuberkulinprobe wurden seinerzeit noch nicht auf Blutsenkungsverhältnisse untersucht. Gerade aber in den Fällen, wo die Tuberkulinprobe negativ bleibt, dabei ein positiver Bauchbefund vorliegt, ist die niedrige BKS ein diagnostisches Hilfsmittel, das den Verdacht auf Tbc eher vermehrt als ihn abschwächt, Verhältnisse, die bei pulmonaler Tbc genau umgekehrt liegen.

Eine einleuchtende Erklärung für die im allgemeinen niedrige BKS der Bauchtbc, speziell der exsudativen Form zu geben, erscheint

besonders erschwert, wenn man bedenkt, daß die tuberkulöse Pleuritis eine sehr starke Senkungsbeschleunigung hervorruft. Wenn man dann noch beachtet, daß bei Pleuritistbc die zugrunde liegende Lungen- oder Drüsentbc nicht einmal aktiv zu sein braucht, der Erguß steril und die Pleura pulmonis und parietalis ohne tuberkulöse Veränderungen ist, bei der exsudativen Bauchtbc hingegen viel eher der Charakter eines entzündlichen Exsudates entsteht, dem massive Aussaaten von Tuberkelknötchen auf den Peritonealüberzug des Darmes und der Bauchwand zugrunde liegen können, dann ist der niedrige Wert der BKS bei der Bauchtbc doppelt widerspruchsvoll. Wollte man der Leber eine Funktion zuschreiben, derart, daß das Blut der Pfortader bei Bauchtbc in seinem Globulingehalt so reduziert wird, daß sich keine Änderung der normalen SZ im Körperblut ergibt, so bleibt zu fragen, warum bei anderen Formen von Peritonitis die Leber nicht denselben Dienst tut. In der Akuität der Abdominaltbc und anderer Peritonitisformen besteht nun sicher ein großer Unterschied; die Stärke der Vergiftungserscheinungen des Körpers bei eitriger Peritonitis ließ erklären, daß bei den akuten Peritonitiden die Leber das Blut aus den entzündeten Darmteilen nicht wieder so verarbeiten kann, daß die SZ des Körperblutes normale Werte ergibt. Besondere Schädigungen der Leber bei Tbc deuten übrigens darauf hin, daß sie mit irgendwelchen Giften, die bei der Tbc entstehen, zu tun hat. So sei an die seltene kardiotuberkulöse Lebercirrhose gedacht, an die Zuckergußleber bei Polyserositis und an die degenerative Fettleber bei alten Phthisikern.

Die häufig zu beobachtende Fieberfreiheit bei Bauchtbc heranzuziehen zur Erklärung der normal bleibenden SZ erscheint deshalb nicht stichhaltig, weil auch Bronchialdrüsentbc gelegentlich afebril verläuft und trotzdem die SZ erhöht ist. Außerdem wurden gelegentlich auch rezidivierende Bauchfellergüsse mit Fieber beobachtet, die ohne nennenswerte Änderung der SZ sich entwickelt haben.

Es wäre interessant unter anderen Infektionskrankheiten mit vorwiegend pulmonalem Sitz und gesetzmäßig erhöhter SZ eine Analogie zur Tbc zu finden, wenn ausnahmsweise der Peritonealraum ergriffen ist. Derartige Verhältnisse wären bei der Pneumokokkenperitonitis gegeben. Es konnte daraufhin jedoch kein Fall untersucht werden und es ist auch anzunehmen, daß, wie bei allen eitrigen Peritonitiden auch bei der Pneumokokkenperitonitis die BKS erhöht ist, zumal da sich hier leicht eine Mischinfektion mit Colibacillen vom Darm aus einstellt, die eine starke Senkungsbeschleunigung hervorruft[1]. Bauchdrüseninfiltrationen, wie sie beim Scharlach gelegentlich vorkommen, erhöhen die BKS ebenso wie es die Cervicaldrüseninfiltrationen bei dieser Erkrankung tun. Andere Erkrankungen des Darmes und Peritoneums, welche die BKS unbeeinflußt lassen, sind lediglich akuteste

[1] Ein inzwischen auf der Chirurg. Abtg. beobachteter Fall zeigte tatsächlich eine hohe BKS von 17 mm.

Krankheiten, wie durchgebrochenes Ulcus ventriculi oder Appendicitis am ersten Tag, solange noch keine peritoneale Reaktion größeren Ausmaßes besteht. Stauungsascites beeinflußt die BKS nicht.

Ebenso konnte eine niedrige Senkung in der Mehrzahl der Fälle nicht durch Kachexie mitbeeinflußt sein, die eine Senkungsverzögerung hervorruft. Nur bei einem Fall (Fall 9) war von Anfang an schwere Kachexie vorhanden, die auf die SZ von mitbestimmenden Einfluß gewesen sein kann. Ein Einfluß der Behandlung durch Röntgen- und Solluxbestrahlungen wurde nie beobachtet.

Es ließe sich der Einwand machen, daß die niedrigen Senkungswerte der exsudativen Bauchtbc erst in einem Stadium festgestellt wurden, wo der Peritonealerguß schon geraume Zeit bestand und die BKS wieder normal geworden war. Dagegen ist zu sagen, daß die SZ auch bei rezidivierenden Ergüssen geprüft wurde, wo selbst zur Zeit des Fieberanstieges eine Erhöhung der Senkungswerte unbedeutend war oder überhaupt nicht eintrat (Fall 3). Ebenso unerklärlich, warum die aktive Bauchdrüsentbc und besonders die exsudative Bauchtbc nicht zu starken Senkungsbeschleunigungen führt, ist, daß bei gleichzeitigem Vorhandensein von epituberkulösen Lungeninfiltraten die BKS nicht den Wert annimmt, der sonst bei Lungenprozessen zu erwarten ist (Fall 3). Daß ferner andererseits die tuberkulöse Pleuritis, wenn sie bei Bauchtbc vorkommt, selbst dann, wenn vor ihrem Entstehen gehemmte Senkungswerte bestanden haben, zu stark erhöhten Werten führt, wie sie auch sonst bei Pleuritistbc angetroffen wird (Fall 7). Auch bei einer sich an eine aktive Bauchtbc anschließenden verkäsenden Drüsenskrophulose (Fall 8), die erst nach Abschluß der Behandlung in Erscheinung trat, konnte frühzeitig eine stark beschleunigte SZ festgestellt werden, in welchem Fall die hohe SZ zunächst als Ausnahme von der immer wieder gemachten Erfahrung der niederen SZ bei Bauchtbc angesehen wurde.

Mit der Feststellung der niederen SZ bei Bauchtbc, die sich nicht so auswerten läßt wie die SZ bei der Lungentbc, soll in keiner Weise die Bedeutung der BKS überhaupt angefochten werden, ganz im Gegenteil soll gezeigt sein, daß bei Bestehen von Bauchtbc gerade die normale oder gehemmte BKS wertvolle prognostische und diagnostische Schlüsse zuläßt.

In der Literatur scheint über die kindliche Bauchtbc im (I- und) II-Stadium noch wenig bekannt zu sein. Die Angaben von erhöhter BKS bei Darmtbc beziehen sich zumeist auf ulceröse Schleimhauttbc im III-Stadium einer Lungenphthise von Erwachsenen. Diese Tuberkuloseform, die mehr das Begleitsymptom einer Lungenerkrankung ist, kommt bei Kindern verhältnismäßig selten vor und ist klinisch wegen der immer schlechten Prognose ohne große Bedeutung. *Reichel*[1] gibt in seinen Übersichtstabellen der Blutsenkung an, daß bei Tuberculosis

[1] *Reichel:* Die Blutkörperchensenkung, Beitrag *G. Widström,* S. 109. Berlin: Julius Springer 1936.

intestini (gemeint ist die ulceröse Form im III-Stadium) die SZ stark beschleunigt (++), bei Peritonitis tbc beschleunigt (+) ist. An anderer Stelle [1] wird ausgeführt, daß die Senkung bei hämatogener Darmtbc, ohne ausgesprochene Lungenaffektion, nicht bekannt sei. *E. Helmreich* [2] dagegen erwähnt die hohe BKS der exsudativen Peritonitistbc im II-Stadium der Tbc und stellt sie den anderen exsudativen Manifestationen der Tbc an die Seite. Diese Angabe widerspricht den von uns gemachten Beobachtungen ebenso wie die Angabe von *E. Dehoff* [3], daß bei „Peritoneal- und Mesenterialtbc der Heilungsvorgang mit Hilfe der steigenden (!) SZ verfolgt werden kann".

Fall 1. (F. H. 2—3 a., geb. 21. 11. 33.) Aufgenommen Oktober 1935 bis Januar 1937. — Anamnese: Vor der Aufnahme Abmagerung, Appetitlosigkeit, wechselnde Stuhlbeschaffenheit, Dickerwerden des Bauches, zuletzt Bauchschmerzen. — Befund und Verlauf: Anfangs nur Meteorismus an dem mäßig gespannten Abdomen nachweisbar. Ende November entwickelt sich ein faustgroßer Tumor, der später als derbe Platte fast die ganze rechte Bauchseite einnimmt. Links vereinzelte bis hühnereigroße Tumoren, zum Teil durch Stränge mit dem Tumor rechts verbunden. Verzogener Nabel, nie Exsudat nachweisbar. Temp. max. 37,8°, Stühle eher hart, keine Stenoseerscheinungen. Tumoren gehen auf Röntgenbestrahlung, Sollux- und Schmierseifenbehandlung zurück, bis auf einen mandarinengroßen Ileocöcaltumor. Petruschky +. Mehrfach Phlyktänen. Gute Erholung und Gewichtszunahme; geheilt entlassen.

Lunge. Röntgenologisch anfangs breite Paratrachealdrüsenschwellung, später allmählich Abgrenzung der Drüsen. — BKS: Oktober und November 1935 9 mm zur Zeit der Tumorenausbildung, Dezember 1935 8 mm zur Zeit der stärksten Tumorenentwicklung, Januar 1936 11 mm gleichzeitig mit einer Phlyktäne. 8 weitere Reaktionen sowohl zur Zeit der größten Tumorenentwicklung als auch in der Zeit der Rückbildung bewegten sich zwischen (5) 6,5 und 8,5 mm. — Diagnose: Mesenterialdrüsentbc + adhäsive Peritonitis, aktive Hilustbc.

Fall 2. (E. R. 7a., geb. 14. 9. 24.) Aufgenommen Juli 1931 bis Juni 1932. — Anamnese: Seit 1 Jahr krank, seit 3 Wochen öfters Durchfälle und Vollerwerden des Bauches. — Befund und Verlauf: Dürftiges, untermaßiges Kind, Zeichen alter Rachitis. Voller, prall elastischer Bauch mit Undulation, große Exsudatmengen nachweisbar. Kein Tumor tastbar. Temp. normal, max. 37,3°. Nach Abnahme des Exsudates zeitweiliges Zurückgehen der Diurese und Wiederzunahme der Bauchexsudation unter Temperaturen bis 38°. Stuhl normal. Petruschky ++.

Operation. Es wird eine sulzige, mit massenhaft Knötchen übersäte Serosa und Exsudat angetroffen, glatte Heilung. 2 Monate danach abermals Exsudatvermehrung, durch Diurese nicht beeinflußbar. Punktion. In der Folge Ausheilung unter Zurückgehen des Ascites, durch Cystitis für kurze Zeit vorübergehende Exsudatvermehrung. Gute Erholung, geheilt entlassen.

Lunge. Röntgenologisch beiderseits Strahlenzeichnung vom Hilus ausgehend, besonders nach links unten ausstrahlend, dort kalktiefe Schatten. — BKS: August 1931 12 mm zur Zeit noch großer Bauchergu ß, kein Fieber, September 1931 12 mm Exsudat nimmt ab, Oktober 1931 14 mm seit 6 Tagen Temp.-Anstieg auf 38°, Vermehrung des Exsudates, November 1931 10,5 mm Laparotomie 4 Tage vorher, Dezember 1931 5 mm in den letzten Wochen wieder Exsudatvermehrung, vor 2 Tagen Punktion von 2,2 l Ascites, kein Fieber, Januar 1932 10,5 mm Leib kleiner geworden, Februar 1932 11 mm Leib größer, Temp. auf 38,8° max. angestiegen, März 1932 14 mm Exsudatzunahme, Cystitis mit Leukocyten +++, April 1934 14,5 mm

[1] *Reichel:* Die Blutkörperchensenkung, S. 111, 112. — [2] *Helmreich, E.* in *Reichel* s. S. 179. — [3] *Dehoff, E.:* Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 579.

Cystitis abgeheilt, jedoch anscheinend leichte Ausscheidungsverminderung der Niere, obwohl im Urinsediment keine toxischen Elemente nachweisbar, Mai 1932 14 mm zur Zeit leichte Temperaturzacken, Juni 1932 10 mm Bauchumfang nimmt ab. Diagnose: Tuberkulöse Peritonitis exsudativa, ausgeheilte Hilustbc.

Fall 3. (L. M. 8 a, geb. 12. 11. 22.) Aufgenommen Apri 1931 bis Februar 1932. — Anamnese: In den letzten Wochen Durchfall, auffallend großer Bauch. — Befund und Verlauf: Reduziertes Kind, debil, mit 2 Jahren laufen gelernt, keine rachitischen Zeichen am Skelet. Stark vorgewölbtes Abdomen, mäßige Bauchdeckenspannung, starke Fluktuation. Operation: 3 l seröses Exsudat abgelassen, Verwachsungen zwischen den Darmschlingen, Serosa übersät mit Knötchen. Temp. max. 37,3°, Stuhl normal. Trotz Sollux nimmt das Exsudat nach 8 Wochen wieder zu. Punktion von 1 l Exsudat, Vermehrung der Diurese nicht möglich. Der Bauchumfang vergrößert sich nach Monaten immer mehr. Im 4. Monat Phlyktänen (deshalb keine Tuberkulinprobe angestellt). Im 5. und 6. Monat Zurückgehen des Bauchumfanges, keine Resistenz und kein Exsudat mehr nachweisbar. Ausbildung eines skrophulösen Habitus, noch mehrfach Phlyktänen. Entlassung geheilt, keine Veränderung am Abdomen mehr.

Lunge. Anfangs links oben keilförmige Verschattung und Hilusdrüsenverbreiterung beidseitig, bei Entlassung Hilus scharf abgegrenzt, beginnende Verkalkung, Infiltrat verschwunden. — BKS: Mai 1932 11 mm 3 Wochen nach der Laparotomie, fieberfrei, Juni 1931 2mal 10 mm 2 Wochen nach Bauchpunktion, August 1931 12 mm seit 1 Woche Phlyktäne, September 1931 10 mm Phlyktäne abgeheilt, Bauchumfang kleiner, Oktober 1931 9 mm skrophulöser Habitus, Lungenbefund nimmt ab, Januar 1932 7 mm allmähliche Heilung. Diagnose: Exsudativ-adhäsive Mischform von Bauchtbc, Infiltrierung der Lunge, Skrophulose.

Fall 4. (M. E. 4 a, geb. 24. 11. 27.) Aufgenommen September 1931 bis März 1932. — Anamnese: Seit 6 Wochen weiche Stühle und Erbrechen, Vergrößerung des Bauchumfanges. — Befund und Verlauf: Untergewichtiges Kind, Bauch etwas voll, gut eindrückbar, kaum Resistenz, kein Tumor, Stuhl normal, Temp. anfangs max. 37,7°. Petruschky und Mantoux +. Bauchumfang nimmt schnell ab, bei Entlassung wird im Unterbauch ein haselnußgroßer Tumor getastet.

Lunge. Röntgenologisch normal. — BKS: Dezember 1931 9 mm bei größtem Bauchumfang, kein Fieber, Januar 1932 11 mm Bauch unverändert, Februar 1932 9,5 mm bisher Tumor noch nicht tastbar. — Diagnose: „Bauch"-Tbc.

Fall 5. (I. Z. 9 a, geb. 3. 12. 21.) Aufgenommen April bis Noveber 1931. — Anamnese: Vor 3 Wochen Bauchschmerzen und Erbrechen, Fieber, später Durchfälle, Abmagerung, Größerwerden des Bauches. — Befund und Verlauf: Reduzierter Ernährungszustand, Abdomen gespannt und vergrößert, mäßige Schmerzhaftigkeit bei der Palpation, anfangs kein Tumor, kein Exsudat. Temp. zeitweise über 38°, meist um 37°. Stuhl hart. Petruschky +. Nach ausgiebiger Entleerung des Darmes wird ein taubeneigroßer Tumor tastbar. Nach 4 Wochen plötzlich ileusartiges Bild, starke Schmerzen in der Gegend des jetzt faustgroßen Tumors. Auf Einlauf Schwinden der Beschwerden, doch wird die Bauchdeckenspannung und der Bauchumfang größer als früher. Nach weiteren 4 Wochen nimmt der Tumor auf Walnußgröße ab und bildet sich in Monaten völlig zurück. Bauchdeckenspannung und Meteorismus verschwinden, gute Erholung bis zur Entlassung.

Lunge. Nach Durchleuchtungsbefund angeblich o. B. — BKS: Juni 1931 22 mm erstmalig Temp. 38,1°, August 1931 22 mm Tumor im Kleinerwerden, Temp. die letzten Tage unruhig, September 1931 19 mm Temp. normal, Oktober 1931 18 mm fast kein Bauchbefund mehr, November 1931 17,5 mm kein Bauchbefund mehr. — Diagnose: „Bauch"-Tbc.

Wiederaufgenommen November 1933 bis Februar 1934. — Anamnese: In den letzten 3 Monaten öfters Bauchweh, Gewichtsabnahme. — Befund und Verlauf: Neben dem Magen links und in der Ileocöcalgegend je ein großer, um den Nabel

viele kleinere Tumoren, geringe Bauchdeckenspannung, kein Exsudat. Auf Behandlung Verschwinden der Beschwerden, aber keine Änderung des Befundes. Temp. unruhig, max. 37,8°. Stuhl normal. Bei Entlassung keine Änderung des Befundes aber beschwerdefrei.

Lunge. Hilus rechts verbreitert mit alten Kalkeinlagerungen, etwas Bronchiektasenzeichnung. Die Möglichkeit, daß bei der ersten Beobachtung auf der Lunge etwas vorlag, ist nicht von der Hand zu weisen. — BKS: Dezember 1933 12 mm einzig angestellte Probe.

Fall 6. (M. M. $1^2/_3$a, geb. 7. 12. 31.) Aufgenommen Juni bis Oktober 1933. Anamnese: Vor 3 Wochen Durchfälle. Fieber 38—39°, die letzten Tage Bauchschmerzen und Erbrechen, seit 3 Tagen verstopft. — Befund und Verlauf: Recht runtergekommen, Bauch gespannt und gebläht. Etwa straußeneigroßer Tumor in der rechten Bauchhälfte zu tasten, kein Exsudat. Stühle weich bis normal. Temp. 37,6°. Petruschky ++. Langsame Besserung des Allgemeinbefindens, Tumor bleibt zunächst gleich, merkliche Verkleinerung nach 10 Wochen feststellbar. Bei Entlassung Leib weich, ein birngroßer Tumor noch nachweisbar. Entlassung gut erholt.

Lunge. Röntgenologisch nicht infiltrierter Primärherd rechts neben dem Herz. — BKS: Juli 1933 12 mm zur Zeit der größten Tumorausdehnung, September 1933 10 mm beginnende Tumorverkleinerung. Diagnose: Mesenterialdrüsentbc, Lunge sicher inaktiv.

Fall 7. (H. H. 8 Mon., geb. 29. 1. 34.) Aufgenommen Oktober 1934 bis Januar 1935, gestorben. — Anamnese: Seit 2 Wochen Fieber, großer gespannter Leib. — Befund und Verlauf: Normal entwickelter Säugling, Bauch aufgetrieben, Nabel verstrichen, keine Bauchresistenz. Temp. anfangs 38,5°. Stuhl meist normal, selten Erbrechen. Petruschky ++. Nach Besserung tritt in der 4. Woche Verschlechterung mit Zunahme des Bauchergusses ein. Im 3. Monat fortschreitende Macies und hohe Temperaturen, Bauch immer mehr gespannt, Oberfläche grob höckerig. Abzehrung geht weiter, Austrocknung und schließlich petechiale Hautblutungen. Bei der Wasserverarmung wird der Bauch weicher und nimmt an Umfang ab, jetzt knollige Tumoren zu fühlen. Exitus.

Lunge. Röntgenologisch Oktober 1934 rechts unten verwaschene Lungenzeichnung. Dezember 1934 rechte Lunge diffus getrübt, breiter Pleurarandstreifen. Januar 1935 kurz ante exitum freie Lungenfelder, kein Randstreifen mehr. — BKS: Oktober 1934 17 mm Begleitpleuritis wohl schon beginnend, Temp. 38,5°, Januar 1935 17 mm Pleuritis nicht mehr nachweisbar, seit Wochen hohes Fieber, stärkste Austrocknung. — Diagnose: Exsudative Bauchtbc (wahrscheinlich Perlsucht), exsudative Pleuritis.

Fall 8. (H. K. 7 a, geb. 2. 12. 27.) Aufgenommen Oktober 1935 bis April 1936. — Anamnese: Vor 3 Wochen Fieber, Bauchschmerzen, Erbrechen, später erneute Beschwerden.

Befund und Verlauf. In der Ileocöcalgegend Resistenzvermehrung, Urin mit leicht cystitischem Befund der bald vergeht, längere Zeit toxische Eiweißvermehrung, keine Zylinder. Keine Tuberkelbacillen durch Tierversuch im Urinsediment nachweisbar. 1. Petruschky 0, Mantoux (+), erst der 2. Petruschky geht kräftig + an. Bauchbeschwerden treten ganz zurück, Temp. noch unruhig, im Harn noch Eiweißtrübung. Nach kurzer Entlassung Wiederaufnahme wegen erneuter Bauchbeschwerden und hohen Fiebers. Starke Spannung besonders unterhalb des Nabels, beidseitig ein derber Strang zu tasten, außerdem vergrößerte „Drüsen". Stuhl normal, Temp. um 38°. Trotz Röntgenbestrahlung nach 4 Wochen unter Temperaturanstieg auf 38,7° Vermehrung der Resistenz am Bauch, jetzt ist ein rundlicher unempfindlicher Tumor zu tasten. Der Urin zuletzt mit reichlich Eiweiß und Zylindern, aber wenig Blutkörperchen, ist jetzt normal geworden. Nach weiteren 2 Wochen reicht der Tumor vom Nabel bis zum Darmbeinkamm links,

bei Lagewechsel ist etwas Ascites nachweisbar, später auch Fluktuation. Temp. völlig normal, Gewichtszunahme, keinerlei Bauchbeschwerden mehr, obwohl der Befund unverändert bleibt. Im Urin ist gelegentlich Albumen wieder vermehrt, mehrfach Zylinder. Entlassung auf Drängen der Eltern. Nach 10 Tagen an beiden Thoraxseiten fluktuierende Geschwülste, die sich als kalte Abscesse herausstellen, Wiederaufnahme in einem anderen Krankenhaus.

Lunge. Röntgenologisch etwas streifiger breiter Hilus mit Neigung zur Verkalkung. — BKS: Dezember 1935 25 mm, Temp. 37,8°, Januar 1936 22 mm Tumor im Wachsen, Temp. um 38°, Februar 1936 16,5 mm Tumor maximalgroß, Exsudat, Temp. 38°, März 1936 17 mm erscheinungsfrei.

Diagnose. Mesenterialdrüsentbc, lokalisierte Lymphdrüsentbc, tuberkulotoxische Nierenaffektion.

Fall 9. (W. H. 11 Mon. 2a, geb. 7. 7. 34.) Aufgenommen Juni 1935 bis September 1936. — Anamnese: Vor 3 Wochen spritzende Stühle, später Verstopfung, Kind wird immer elender. — Befund und Verlauf: Atrophisches Aussehen, mittelgradige rachitische Zeichen. Trommelförmig gespannter Bauch, keine Tumoren tastbar. Zerfahrene schleimigweiche Stühle von fauligem Geruch. Leber und Milz nicht vergrößert. Stühle bald normal, schließlich fest, Appetit miserabel, beständiger Wechsel der Nahrung nötig. Temp. max. 37,8°, Petruschky ++. Juli 1935 Meteorismus wechselt stark, „Tumoren" im Bauch stellen sich jeweils als Scybala heraus. September 1935 die letzten Wochen zugenommen, Bauch viel weicher, Stuhl normal. November 1935 wechselnde Bauchspannung, Körpergewicht wie anfangs. Februar 1936 Bauch die letzte Zeit wieder größer, keine Tumoren, keine Gewichtszunahme. Spasmophileklamptischer Anfall bei immer noch bestehender Rachitis. März 1936 Kind hochgradig anämisch, Rote 3,3 Mill., Hb 23%, wechselnde Ödeme an den Extremitäten, zum Skelet abgemagert, Urin normal. April 1936 Infiltration im linken Lungenoberfeld, breiter Pleurarandstreifen, erhöhte Temp., erstmaliger pos. Lungenbefund! Punktion. Mai 1936 immer noch Rippenfellerguß und Infiltrat. Juli 1936 starker Husten, röntgenologisch Randstreifen verschwartet, stark getrübte rechte Lungenseite. Bauch unverändert stark gespannt, ohne Tumoren, Stuhl wechselnd. August und September 1936 hochgradige Macies, maximale Anämie, trotz Eisen und Blut etwa gleichbleibender Lungen- und Bauchbefund. Stuhl regelmäßig, wechselnd in seiner Qualität. Temp. bis 38,0°. Exitus bei einem Gewicht von 5,8 kg (in der Zwischenzeit 7,1 maxim. erreicht, meist um 6,0 schwankend).

BKS. Juni 1935 2mal 3 mm (BKS nicht geronnen!), Juli 1935 12 mm, August 1935 22 mm zur Zeit katarrhalischer Infekt, Temp. bis 39,3°, September 1935 20,5 mm wieder Infekt, Oktober 1935 7 mm zur Zeit temperaturenfrei, November 1935 12 mm gleichbleibender Krankheitszustand, kein Fieber, Dezember 1935 12 mm desgleichen, Januar 1936 3 mm, Februar 1936 2mal 2 mm immer mehr zunehmende Anämie. März 1936 26,5 mm seit Tagen Temp. um 38°, hochgradige Anämie, offenbar schon Beginn des erst 3 Wochen später röntgenologisch nachgewiesenen Lungen- und Pleuraprozesses. Mai 1936 21,5 mm immer noch Pleuraexsudat und Lungeninfiltrat, Zacke von 40° 1 Tag vorher, sonst Temp. max. 37,6°. Juni 1936 2mal 5 mm, 1mal 1 mm an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, gleichbleibender Lungen- und Pleurabefund, Bauch unverändert, kein Fieber. Juli 1936 1 mm, August 1936 9 mm und 18 mm fortschreitende Macies, bei gleichbleibenden Bauch- und Lungenbefunden, Temp. max. 38°.

Diagnose. Intestinale Primärtuberkulose, Lunge entweder sekundär autoinfiziert oder exogen superinfiziert.

Univ.-Kinderklinik München.

(Aus der Universitätskinderklinik Marburg. — Ehem. Direktor: Prof. *Freudenberg*.)

Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an einem Zwillingspaar mit Niemann-Pickscher Krankheit (NPK.).

Von

E. Freudenberg.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Oktober 1937.)

Der seltene Zufall, daß bei eineiigen Zwillingen mit *Niemann-Pick*scher Krankheit (NPK.) Beobachtungen gesammelt und durch Sektionsbefunde und Organanalysen, welche andernorts * veröffentlicht werden sollen, ergänzt werden konnten, ließ diese Fälle der Beschreibung wert erscheinen. Es kam hinzu, daß bei dem einen Zwilling der Tod in einem frühen, beim anderen in einem späten Stadium eintrat, so daß sozusagen zwei Querschnitte eines und desselben Krankheitsablaufes post mortem verglichen werden konnten.

1. Anamnese.

Es handelt sich um die am 14. 9. 34 geborenen Zwillinge Gerhard und Helmuth G., die am 19. 9. 35 in die Klinik aufgenommen wurden. Der Vater ist Schreiner und wohnt in einem oberhessischen Dorf. Die Kinder sind arischer Abkunft. Die Geburt soll normal verlaufen sein. Die Hebamme gibt an, daß die Nachgeburt aus einer einheitlichen Placenta bestanden habe. Über die Eihäute weiß sie keine Angaben zu machen. Geburtsgewicht von Gerhard nach Wägung der Hebamme 2500 g, von Helmuth 2000 g. Dieser blieb in den folgenden Monaten in der Entwicklung hinter seinem Bruder zurück. Stilldauer bei Gerhard 5 Monate, bei Helmuth 3 Monate. Übergang auf Milchmischungen, Obstsäfte, Gemüse und Breie. Gerhard wird wegen Leistenbruchs am 10. 1. 35 in das Kreiskrankenhaus in H. verbracht, wo er bis 4. 2. 35 verblieb, ohne daß ein Eingriff vorgenommen wurde. Diagnose dort: Hydrocele et Hernia inguinalis, Rachitis. Interkurrent Masern. Seit Sommer 1935 schreiten die Kinder in der Entwicklung nicht fort. Helmuth ißt schlechter als Gerhard, er ist ruhiger, zeigt weniger Bewegungslust. Obwohl viel an die Luft gebracht, ist er blaß. In den letzten Tagen Schnupfen.

2. Ähnlichkeitsdiagnose der Zwillinge.

Die Augenfarbe beider Zwillinge war blau, die Haarfarbe ein helles Blond, die Form der Haare bei beiden schlicht, die Farbe der Körperhaut blaß-hellrosa. Pathologische Pigmentveränderungen zeigten sich erst viel später. Form und Gestaltung des Mundes, der Nase, der Augen, der Ohren und Zungenfurchen waren bei beiden Kindern ausgesprochen ähnlich. Blutgruppe bei beiden Kindern A. Größe der Erythrocyten, am Aufnahmetage halometrisch untersucht, ergab 8 bzw. 8,1 μ, sie war bei beiden also im Bereich der Fehlergrenzen gleich und vom Alterdurchschnitt, der nach eigenen Erfahrungen 7,4 μ beträgt, abweichend.

* Durch Prof. *Versé* (Marburg) bzw. durch Prof. *Klenk* (Köln).

Der Gewichts- und Größenunterschied des Gesamtkörpers zuungunsten von Helmuth läßt sich bei Säuglingen keineswegs gegen die Annahme einer Eineiigkeit verwerten, die vielmehr für sehr wahrscheinlich gehalten wird. Was gegen sie zu sprechen scheint, ist ein Unterschied der Gesichtsform in der Gestaltung des Umrisses, der bei Gerhard rundlich, bei Helmuth länglich war. Dies beruhte nicht nur auf dem besseren Fettpolster bei Gerhard, sondern auch darauf, daß das gesamte Skelet bei ihm bedeutend kräftiger, derber angelegt war. Letzten Endes sind dies wichtige Faktoren, die den Unterschied im Körpergewicht beeinflussen, von denen wir schon sagten, daß er nicht gegen Eineiigkeit spricht.

Die Krankheit als solche darf natürlich bei den Überlegungen, ob Ein- oder Zweieiigkeit vorliegt, nicht verwertet werden. Man kann nicht

Abb. 1. Die Zwillinge 1 Jahr alt.

geltend machen, daß eine so seltene Erkrankung ein wertvolles Konkordanzmerkmal sei. Jedoch sind Geschwistererkrankungen durch *Stransky*[1] und durch *Winter*[2] mitgeteilt worden. Jener berichtet von Erkrankungen bei Bruder und Schwester, während ein drittes Kind als Säugling an ungeklärter Krankheit starb. *Winter* fand NPK. bei 3 Schwestern, während 2 Brüder gesund waren. In Anbetracht der geringen Zahl von Fällen, die überhaupt beschrieben sind, darf also sehr wohl von einer Häufung familiärer Fälle gesprochen werden, was auf einen endogenen Faktor hinweist.

Unterschiedlich verhielt sich die Motorik. Die Gliederhaltungen der Abb. 1 geben nichts Zufälliges wieder, sondern Vorzugshaltungen. Es mag offenbleiben, ob sie mit pathologischen Veränderungen der Stammganglien zusammenhängen, zumal sie bei einjährigen Kindern als abnorm anzusehen sind.

3. Gesamtbild und Verlauf der Erkrankung.

Über das Verhalten der Gewichte und Längen unterrichtet die folgende Tabelle:

	Gerhard			Helmuth		
	Aufnahmetag	Maxim. Gewicht	Todestag	Aufnahmetag	Maxim. Gewicht	Todestag
	19. 9. 35	19. 1. 36	3. 2. 36	19. 9. 35	4. 2. 37	21. 4. 37
Gewicht (g) . .	6200	6570	6380	4700	5920	5500
Länge (cm) . .	68	70,5	71	62	68,5	69

Beide Kinder sind schon bei der Aufnahme mit ihrer Länge im Rückstand (Norm 75 cm). Es ist aber zu beachten, daß die Kinder Zwillinge mit niedrigem

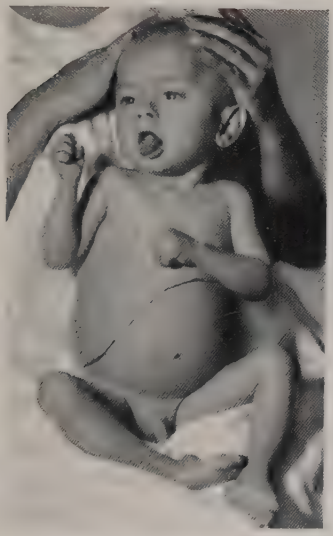


Abb. 2. Gerhard 1 Jahr 4 Monate alt.

Abb. 3. Helmuth 1 Jahr 4 Monate alt.

Geburtsgewicht sind, bei denen eine entsprechende Unterlänge vorausgesetzt werden muß. Gerhard hat für seine Länge ein Gewichtsdefizit von 1100, Helmuth von 1000 g. Der Fortschritt im Wachstum bleibt weiterhin in der Beobachtungszeit schleppend. Bei Helmuth wurde das angegebene Maximalgewicht eine Woche vor seinem Tode noch um 600 g übertroffen, jedoch war dies durch Ascites veranlaßt, der sich nach erheblichen Gewichtsverlusten einstellte und Zunahmen vortäuschte. Beide Kinder erlitten, bevor sie starben, Gewichtsstürze, die nicht von Störungen des Ernährungsvorganges herrührten. Bei Gerhard ist ein hochfieberhafter Infekt, bei Helmuth das Ablassen und Nachsickern eines Ascites dafür verantwortlich.

Schon bei der Aufnahme fielen die großen Bäuche auf, deren Vergrößerung auf Leber- und Milztumoren beruhte. Es war im Lauf der Zeit wenig Veränderung in der Größe dieser Tumoren zu erkennen. Zuletzt ging die Lebervergrößerung bei Helmuth etwas zurück, während sich gleichzeitig ein Ascites entwickelte. Der Tod erfolgte bei Gerhard ohne Vorboten. Er hatte am Vortage mit seiner Mutter gespielt, gelacht und nach Gegenständen gegriffen. Es fehlten also sowohl Sehstörungen wie

schwerere neurologische Veränderungen. Am Todestage stellten sich Hyperpyrexie, Krämpfe und Kreislaufkollaps ein, denen das Kind in wenigen Stunden erlag.

Der Verlauf bei Helmuth war schleichend. Die Abb. 2 und 3 geben die fortschreitende Atrophie wieder. Abb. 4 ist etwa 14 Tage vor dem Tode gewonnen. Die Fettpolster sind aufgezehrt, die Muskulatur ist geschwunden, der Bauch durch die Eingeweidetumoren und den in Entstehung begriffenen Ascites aufgetrieben. Die spontane Motorik ist bis auf Reste erloschen. Etwa vom 25. Lebensmonat an setzte das raschere Fortschreiten dieses Verfalles zugleich mit dem Rückgang der psychischen Äußerungen ein. Etwa gleichzeitig ging das Sehvermögen stark zurück, ohne daß es völlig erlosch. Die letzten Lebenswochen führte das Kind ein rein vegetatives Dasein, das hier und da durch asphyktische Anfälle gestört war. Bewegungslos lag es mit zurückgebogenem Kopfe im Bett. Es zeigte kaum irgendwelche seelischen Reaktionen, nahm aber gut die Nahrung und zeigte keine Verdauungsstörungen. Es ist bemerkenswert, wie das Kind bei einem Energiequotienten von 100—120 immer mehr atrophiert, bis das Leben unter Untertemperaturen ohne sekundäre Erkrankung erlischt, ein Vorgang, der vom Standpunkt der Gesamtbilanz des Stoffwechsels unverständlich und nur durch schwere intermediäre Stoffwechselstörungen zu erklären ist.

4. Die Temperatur.

Die Körpertemperatur zeigte mit Unterbrechungen immer wieder fieberhafte Erhöhungen, für die mit wenigen Ausnahmen, bei denen Schnupfen und Bronchitis hervortraten, eine Erklärung nicht zu finden war. Gerhard hatte in 137 Tagen an 37 Tagen, Helmuth während 578 an 42 Tagen Temperaturen von 38° und darüber. Bei dem Fehlen greifbarer Ursachen wurde an cerebrales Fieber gedacht. Der Umstand, daß die Temperaturen vorwiegend in den ersten Monaten des Klinikaufenthaltes, später gerade bei Helmuth immer seltener auftraten, während die Nervensymptome sich stärker äußerten, macht eine solche Annahme unwahrscheinlich. Für cerebrales Fieber war der Typus auch zu stark intermittierend. Wahrscheinlich ist es, daß flüchtige Infekte des Nasopharynx vorlagen.

5. Die Haut.

Die Haut bot zur Zeit der Aufnahme keine Besonderheiten. Bei Gerhard stellten sich überhaupt nie bemerkenswerte Veränderungen ein. Andere Autoren (*Wascowitz* [3], *Abricosoff* [4], *Schiff* [5], *Bermann* [6], *Dienst* [7], *Chwalibogowski* und *Schusterowna* [8]) beobachteten zum Teil gelbliche oder braune Pigmentierungen, zum Teil auch papulöse und vesiculöse Exantheme. Solche Veränderungen blieben auch bei Helmuth lange Zeit aus. Erst vom Januar 1937 an traten Schübe von kleinpapulösem Exanthem und anschließend eine schwach bräunliche Pigmentierung des Rumpfes auf, die sich auch an den Vorderarmen zeigte. Terminal trat ein kleiner Decubitus am Trochanter auf. Beide Kinder neigten zu Intertrigo.

6. Luftwege.

Die Atmung beider Zwillinge war durch Beengung im Nasopharynx ständig grob behindert. Das Röcheln und Schnarchen bei solchen Fällen ist wiederholt beschrieben worden. Der adenoide Habitus mit geöffnetem Mund, zwischen den Lippen erscheinender Zunge und vorquellenden Augen, der eine gewisse Blödheit vortäuscht, wird ebenfalls von anderen Beobachtern erwähnt. Es wird zu erwägen sein, ob dieser Zustand auf lipoidzelligen Infiltrationen im oberen Nasenrachenraum beruht. Die generelle mittelgroße Hyperplasie der Lymphdrüsen, die bei beiden Kindern vorlag, würde hierzu eine Parallele darbieten. Die tieferen Luftwege waren bisweilen durch Bronchitiden in Mitleidenschaft gezogen. Das Röntgenbild des

Thorax zeigte bei ihnen eine vermehrte grobfleckige Hiluszeichnung, die sich mit feineren Tüpfelungen in die peripheren Lungenfelder verlor, so daß der Gedanke an eine Tuberkulose sehr wohl hätte entstehen können. Die systematisch durchgeführte Prüfung mit Tuberkulin lieferte bei beiden Kindern ein völlig negatives Ergebnis. Auch die Senkungsgeschwindigkeit war normal.

7. Verdauungstätigkeit.

Das meist ungestörte Funktionieren des Verdauungskanals wurde schon erwähnt. In den letzten Monaten erbrach Helmuth bisweilen, aber nie stark. Die Magenfunktion wurde durch Aushebern 2 Stunden nach einer Vollmilchmahlzeit geprüft. Bei beiden Kindern war freie Salzsäure nicht nachweisbar, p_H betrug 3,1 bzw. 3,3, Gesamtacidität 39,5 bzw. 32,8, Salzsäuredefizit bei Helmuth 20, bei Gerhard nicht geprüft. Die Stühle waren normal gefärbt und geformt, nie besonders voluminös.

8. Blutkreislauf.

Der Kreislauf bot keine Störungen dar, außer terminal. Die Herztöne waren rein. Die Figur zeigte sich im Röntgenbild bei beiden Kindern schuhförmig. Durch die Eingeweidetumoren ist das Zwerchfell samt dem Herzen von unten her hochgedrängt, so daß die Spitze seitlich verlagert wird. Auffällig war das Verhalten des Blutdrucks der Kinder, der mit 120—140 RR systolisch, 80—85 diastolisch für das vorliegende Alter entschieden als erhöht anzusehen ist.

9. Nervensystem.

Keines der beiden Kinder beherrschte das freie Sitzen oder Stehen und Gehen. Der Kopf wurde bei aufrechtem Tragen anfangs leidlich sicher, im späteren Verlauf der Krankheit von Helmuth nicht mehr frei gehalten. Letzterer verlernte auch allmählich zu greifen. Der Visus verschlechterte sich bei ihm immer mehr, war aber nur in den letzten Tagen war gänzlich erloschen, so daß Lidschlag nur auf Berühren der Wimpern erfolgte. Die normalen Sehnenreflexe waren etwas schwer auszulösen, aber durchweg vorhanden, pathologische fehlten. Die Schwäche der Reflexe mag von dem allgemein herabgesetzten Muskeltonus veranlaßt gewesen sein. Auffällig war das neurologische Zustandsbild der letzten Lebensmonate bei Helmuth. Die Muskelatonie war hochgradig geworden. Das Kind lag mit ausgestreckten Beinen und gebeugten Armen und Fingern da. Beugte man passiv ein Bein, so folgte das andere automatisch nach und ebenso beim Strecken. *Magnus*-Reflexe kamen nicht zum Vorschein, auch nicht der Umklammerungsreflex von *Moro*. Näherte sich der Finger oder ein anderer Gegenstand auf einige Zentimeter dem Gesicht, so traten Saugbewegungen auf. Die Lichtreaktion der Pupillen war bei Gerhard immer, bei Helmuth bis in den Januar 1937 ganz prompt. Sehr bemerkenswert ist der Augenhintergrundbefund beider Kinder (erhoben von Dr. *Schornstein*, Augenklinik Marburg). Schon bei der Aufnahme wurde bei beiden zentral in der Macula der bekannte kirschrote Fleck mit grauem Hof nachgewiesen und ermöglichte in Verbindung mit den Eingeweidetumoren die Stellung der Diagnose, welche durch die Untersuchung von Milzpunktaten und exstirpierten Drüsen vom Pathologen bestätigt wurde. Die Papillen zeigten temporalwärts Abblassung.

Es wurden mehrfach Lumbalpunktionen vorgenommen. Die Liquores waren klar und enthielten 0—7 Zellen. Stets war die *Pandy*-Probe positiv. Ein ähnlicher Befund war von *Hamburger*[9] in seinem Falle erhoben worden. Die Goldsol-Kurve verlief paralyseähnlich. Der Liquorzucker bewegte sich um 80 mg-% an der oberen Normgrenze.

Es soll vom klinischen Standpunkt aus nur kurz auf die Frage der Beziehung zur amaurotischen Idiotie eingegangen werden, da schon *Baumann*[10] auf die erheblichen klinischen Unterschiede hingewiesen hat, welche zwischen den typischen

Krankheitsbildern bestehen können. Diejenigen Autoren, die die NPK. erst im Terminalstadium zu Gesicht bekommen, erliegen leicht der Täuschung, daß bei ihr Erblindung, Schwachsinn und schwere motorische Störungen wie bei der amaurotischen Idiotie essentielle Züge sind. Die Beobachtung im frühen Stadium und der Verlauf unserer Fälle lehrt, daß diese Erscheinungen unter Umständen erst sehr spät auftreten. Gerhard hat sie nie gezeigt. Es muß aber anerkannt werden, daß es Fälle gibt, bei denen sich die neurologischen Veränderungen neben den sonstigen somatischen Erscheinungen rasch entwickeln, wie dies die Fälle von *Fisher* [11], *Winter* [2], *Sobotka* [12], *Stransky* [1] und *Letterer* [13] lehren. Die Tatsache, daß bei NPK. die gleichen Veränderungen des Augenhintergrundes wie bei der klassischen *Tay-Sachs*schen Krankheit gefunden werden, darf nicht vergessen lassen, daß diese den Leber- und Milztumor vermissen läßt. Der in Einzelfällen geglückte histologische Nachweis von Lipoidzellen in Milz und Leber bei klassischer TSK befriedigt nicht in quantitativer Beziehung. Es fehlt zur Zeit eine Erklärung darüber, wovon die

Abb. 4. Helmuth im letzten Stadium der NPK.

Verteilung der Lipoidablagerungen bestimmt wird, warum einmal überwiegend die Ganglienzellen, das andere Mal die Histiocyten von Milz, Leber und Lymphdrüsen betroffen sind, oder schließlich alle Gebiete gleichmäßig.

10. Das Skelet.

Das Skelet war bei beiden Kindern grazil. Bei Gerhard war nach dem Röntgenbild mit einem Jahr noch kein Handwurzelknochenkern zur Entwicklung gekommen. Der Knochen war abnorm durchsichtig und ließ eine gut ausgeprägte Corticalis vermissen. Die Spongiosa war weitmaschig. Die Verkalkungslinie verlief völlig gerade mit scharfer Begrenzung. Von Rachitis war nichts zu erkennen. Ein analoges Bild, hinsichtlich der Durchsichtigkeit des Knochens noch gesteigert, zeigte Helmuth. Die Metaphyse des Radius enthielt 2 zarte Querbänder, die bei Gerhard fehlten. Die Tibia wies proximal 3, distal 5 Querbänder auf. Ende Oktober 1936 (mit 2 Jahren also) trat bei Helmuth der erste Handwurzelknochen auf, dem weitere nicht folgten. Anfang April 1937 wurde eine Querfraktur am unteren Drittel des linken Femurs, ohne daß erhebliche Dislokation auftrat, bemerkt. Ein erkennbares Trauma war nicht vorhergegangen. Nunmehr erst deckte das Röntgenbild eine floride Rachitis auf, der auch ein Absinken des anorganischen Serumphosphates entsprach. Offenbar hatte das Hinzutreten von Rachitis zu der schon vorher vorhandenen schweren Osteoporose die Fraktur begünstigt. Eine antirachitische Prophylaxe war absichtlich nicht angewendet worden.

Post mortem wurde ein etwa 3 cm langes Stück Rippe aus der Gegend des Rippenwinkels entnommen und analysiert, wodurch die Annahme der Porose, die das Röntgenbild veranlaßt hatte, bestätigt wurde.

Es ergab sich: Frischgewicht 1,034 g, Trockengewicht 0,633 g, Wassergehalt also 38,8%. Eiweißbestimmung wies 35,1 g-% Eiweiß in der Trockensubstanz

nach. Glühverlust 55,6%. Die Differenz des Glühverlustes und der Eiweißbestimmung im Betrag von 20,5% dürfte weitgehend durch Lipoide bedingt sein. Aschengehalt 44,4% der Trockensubstanz, 27,2% der frischen Substanz. Normal sind 66% Asche auf Trockensubstanz berechnet. Ca in der Trockensubstanz 21,5%, P 9,69%, Ca : P 2,2.

11. Das Blut.

Die bei zahlreichen anderen Fällen nachgewiesene Anämie von mäßigem Grade fanden auch wir vor. Bei Gerhard waren bei der Aufnahme 77% Hämoglobin vorhanden, die unter Schwankungen auf 65% absanken. Bei Helmuth lagen zuerst 78% vor, die vom Herbst 1935 bis zum Juli 1936 auf 57% herabgingen, worauf unter der Wirkung von Freiluftbehandlung und einigen Blutinjektionen die Werte wieder bis 75% stiegen. Die Erythrocytenzahlen sanken von 3,8 Millionen bei Gerhard bis 2,6 Mill., bei Helmuth bon 3,8 Mill. bis zu 3 Mill. ab, und zeigten dann bei stets verminderten Mengen ein gewisses Schwanken. Die Größe der Erythrocyten sank von 8 langsam bis zu 7,4 μ, bei Helmuth noch weiter bis zu 7,2 μ ab. Die Zahl der Vitalgranulierten wurde nur bei Helmuth in den späteren Stadien untersucht und erwies sich bis zu 78‰ erhöht. Ab und zu fanden sich einige Normoblasten. Die Leukocytenzahlen bewegten sich zwischen 6000 und 13000. Es bestand ausgesprochene Lymphocytose zwischen 55 und 75%, bei Gerhard sogar bis zu 87%. Bei den Lymphocyten kamen Reizungsformen vor, auffällig war ferner eine sehr kräftige Azurgranulation. Retikuläre Riesenzellen haben wir trotz eifrigen Suchens in zahlreichen Präparaten nie gefunden. Die Leukocyten boten keine Besonderheiten. Linksverschiebung bestand nicht. Die Blutsenkung lag im Bereich des Normalen. Die osmotische Resistenz der Blutkörperchen war nicht verändert. Im Blutserum war die Wa.R. mit allen Nebenreaktionen bei beiden Kindern negativ. Wegen des Fiebers wurde der Gruber-Vidal auf Typhus, Paratyphus und Bang angestellt. Die Ergebnisse waren negativ. Der Serumbilirubingehalt wurde im Januar 1936 mit 0,20 bzw. 0,28 mg-% als nicht erhöht ermittelt.

12. Harn.

Es fanden sich sowohl bei chemischer wie mikroskopischer Untersuchung niemals pathologische Bestandteile vor.

13. Kohlehydrat- und Phosphatstoffwechsel.

Die Nüchternblutzuckerwerte von Gerhard lagen um 80 mg-%, von Helmuth bei 60—70 mg-%. Belastungen mit Dextrose und Lävulose führten nicht zu Glykosurie. Die Blutzuckerkurven zeigten bei Dextrosebelastung normales Verhalten. Der Ausgangspunkt wurde nach 3 Stunden wieder erreicht, bei Lävulosegaben durch Helmuth nach 2 Stunden 20 Min., durch Gerhard erst nach 4 Stunden. Bei ihm schleppte sich die Kurve ohne abzufallen auf mäßig hohem Niveau mehrere Stunden hin, sie kann also nicht als völlig normal angesehen werden. Die Annahme einer gewissen Funktionsschwäche der Leber von sekundärer Natur bereitet keinerlei Schwierigkeiten.

Die Werte für den anorganischen Phosphor im Blutserum lagen anfangs mit 3,97 mg-% bei Gerhard, 4,06 mg-% P bei Helmuth an der unteren Normgrenze. Wiederholte Nachuntersuchungen bei Helmuth zeigten bis zum 24. 2. 37 Bewegungen im Spielraum zwischen 4 und 5,2 mg-%.

Erst im März und April 1937 sanken sie infolge einsetzender Rachitis bis auf 2,2 mg-% ab. Die Phosphatester im Gesamtblut müssen mit 22,6 mg-% P bei Gerhard, 25,3 und später 17 mg-% P bei Helmuth als erniedrigt angesehen werden. Rachitis lag bei der Ermittlung dieser Werte nicht vor. Ihre Senkung dürfte auf die Anämie zu beziehen sein. Die Fraktionierung der Ester nach *Lohmann* ergab bei Helmuth 16,8%. Adenosin-Pyrophosphat 16,5% Hexose-Diphosphat und 66,7% Glycero-Phosphat.

Die Serumphosphatase wurde bei Helmuth während des Jahres 1936 3mal, 1937 2mal nach *Bodansky* untersucht. Mit 14,4—15,8 Einheiten war sie schon vor Einsetzen der Rachitis deutlich erhöht, um dann noch weiter zu steigen. Solche Erhöhungen hat man bei allen diffusen Skeleterkrankungen gefunden. Die schwere Porose, die in unseren Fällen vorlag, darf auch als eine solche betrachtet werden, zumal sie sicher durch die vorliegende Stoffwechselstörung bedingt ist.

Die Serumdiastase wurde nach *Ottenstein* gemessen. Bei Gerhard fand sich ein Wert von 102, bei Helmuth von 53. Zu erwarten wäre bei gesunden einjährigen Kindern etwa 200. Die Verminderungen sind nach den eingehenden Untersuchungen von *Pernice* Ausdruck der Atrophie. Demgemäß zeigt Helmuth, der schwerer atrophisch ist, den niedrigeren Wert. Spezifische Bedeutung kommt diesen Abweichungen keinesfalls zu.

14. Der Lipoidstoffwechsel.

Folgende Methoden fanden Anwendung: Gesamtlipoide im Serum nach der Lipokritmethode von *Rückert,* Serumcholesterin getrennt nach freiem und Gesamtcholesterin mittels der Digitoninmethode, Lipoid-P im Serum und Blut durch Extraktion und Oxydation nach *Bloor* mit folgender stufenphotometrischer Messung nach *E. Müller,* Serumesterase nach *Rona,* Lipase- und Butyrasemessungen in Trockenpulvern und Extrakten der Leber nach *Willstätter,* Messung der Phosphorabspaltung aus Lecithin und Sphingomyelin nach eigener Methodik unter Anlehnung an die Phosphatasemethode von *Bodansky.* Es wurde nur Serum von im Nüchternzustande morgens entnommenen Blute verwendet.

Die Gesamtlipoide ergaben folgende Werte, die in ccm-% ausgedrückt sind:

Gerhard:

Datum der Untersuchung		
20. 10. 35	28. 10. 35	27. 1. 36
0,831	0,718	0,574

Helmuth:

Datum der Untersuchung						
20. 10. 35	28. 10. 35	27. 1. 36	22. 2. 36	16. 3. 36	30. 4. 36	24. 10. 36
0,909	0,765	0,670	0,598	0,670	0,383	0,765

Da als Normwert für das Alter der Kinder 0,3 bis 0,5 zu gelten hat, so sind mit Ausnahme einer einzigen alle Zahlen als erhöht anzusehen. Dies entspricht bekannten Tatsachen, die bisher meist mit anderen Methoden festgestellt wurden.

Das Serumcholesterin betrug in mg-%:

Bei Gerhard:

	Datum der Untersuchung		
	24. 9. 35	27. 10. 35	27. 1. 36
Gesamtwert	250	262	195
Freies Cholesterin	—	145	80
Estercholesterin	—	117,5	115

bei Helmuth:

	Datum der Untersuchung					
	24. 9. 35	27. 10. 35	27. 1. 36	30. 10. 36	1. 1. 37	3. 2. 37
Gesamtwert	174	177,5	140	98	174	192
Freies Cholesterin . .	—	105	65	55	92,5	120,5
Estercholesterin . .	—	72,5	75	43	81,5	71,5

Über diese Werte ist zu sagen, daß das Gesamtcholesterin nur in zwei Fällen (Gerhard 24. 9. und 27. 10. 35) vermehrt ist, sonst im Streuungsbereiche der Norm liegt. Immerhin ist bei Gerhard auch der dritte Wert an der oberen Normgrenze. Von den 7 Analysen übertrifft in 5 Fällen das freie Cholesterin das Estercholesterin, was unter allen Umständen als abnorm zu gelten hat und nach *Tannhauser* auf funktionelle Leberstörung hinweist. Wie schon oben betreffs der Lävulosebelastungsprobe ausgeführt wurde, wird man hierin nur eine sekundäre Erscheinung zu sehen haben.

Autor	Gesamtcholesterin mg-%
Hamburger [9]	650 (Blut)
Sobotka [12]	290
Dienst [7]	240
Schmitz und *Thoenes* [18]	270
Chwalibogowski und *Schusterowna* [8].	429 (Blut)
Stransky [1]	135
Poncher [19]	233
Baumann [10]	164—191
Letterer [13]	319

Die bisher bei NPK. veröffentlichten Zahlen über das Gesamtcholesterin im Serum streuen stark, wie obenstehende Zusammenstellung zeigt.

Diese Einzelwerte stimmen insofern mit unseren Serienuntersuchungen überein, als sie lehren, daß das Cholesterin nicht immer erhöht gefunden wird. Die Möglichkeit zu vergleichen, ist allerdings durch die Verschiedenartigkeit der Methoden beschränkt.

Die Bestimmung des Lipoid-P ergab folgende Zahlen in mg-%:

Gerhard:

	Datum der Untersuchung		
	30. 10. 35	3. 1. 36	27. 1. 36
Serum	9,90	11,22	8,60
Blut	—	14,58	—

Helmuth:

	Datum der Untersuchung			
	3. 1. 36	27. 1. 36	3. 11. 36	31. 12. 36
Serum	7,38	5,75	7,50	14,8
Blut	11,22	—	9,93	—

Von diesen Zahlen sind die das Serum betreffenden als die wichtigeren anzusehen, weil das Plasma, nicht die Erythrocyten, den Transport der Fette besorgt. Folgende Zusammenstellung unterrichtet darüber, was als Normwert für den Lipoid-P im Säuglingsalter gilt:

Autor	Methode für P-Bestimmung	Zahl der Fälle	Mittelwerte mg-%	Streuung	Bemerkungen
1. *Scheer-Salomon*[14] .	*Greenwald*	6	8,7	7,4—10,5	Bei Rachitis und Frühgeburt erniedrigt
2. *Essinger-György*[15] .	*Bell-Doisy*	51	6,6 bis 6,9	4,0— 9,5	Durch Bestrahlung erhöht
3. *Faber-Roberts*[16] . .	*Benedikt-Theis*	22	8,76	± 2,05	Normale Säuglinge
		21	8,58	± 1,05	Ekzemkinder
4. *Stearns-Warweg*[17] .	*Fiske-Subbarow*		7,6		Für 8—12 Mon.
			9,6		Für 2—3 Jahre

Leider sind die angeführten Zahlen auch wieder mit verschiedenen Methoden gewonnen, so daß sie nicht schlechthin vergleichbar sind. Die nach *Greenwald* ermittelten Werte liegen gemeinhin etwas höher, als wenn nach *Bell-Doisy* gearbeitet wird. Unsere Methode gibt im allgemeinen mit dieser letzteren befriedigend übereinstimmende Werte, so daß man den Lipoid-P im Serum mit 6,6 ± 2,5 mg-% als Mittelwert auch für unser Verfahren wohl zugrunde legen darf. Von unseren 7 Werten sind also 3 stark erhöht. Die Vermehrung des Lipoid-P im Nüchternserum ist demnach bei NPK eine Erscheinung, die nicht regelmäßig beobachtet wird. In der Literatur liegen nur 3 Werte über Phosphatide bzw. Lipoid-P im Serum bei NPK., und zwar von *Baumann*[10], *Poncher*[19] und von *Letterer*[13] vor. *Letterer* fand (postmortal?) 8,5 mg-% Lipoid-P, *Poncher* 17 mg-%, *Baumann* 56 mg-% Phosphatide (= 2,2 mg P).

Da die Gesamtlipoide fast ausnahmslos erhöht angetroffen wurden, das Cholesterin und der Lipoid-P jedoch nur ausnahmsweise, so muß

man folgern, daß am Fetttransport die Neutralfette in wechselnder Menge beteiligt sind. Folgende Überschlagsrechnung erläutert dies: Helmuth hat im Mittel 159 mg-% Gesamtcholesterin im Serum. Hierzu ist der Fettsäureanteil des im Mittel 69 mg-% betragenden Estercholesterins mit 51 mg-% hinzuzurechnen, so daß 210 mg Cholesterinsubstanzen pro 100 ccm Serum vorhanden sind. Der Lipoidphosphor macht rund 4% des Lecithins aus. Dem niedrigsten gefundenen Wert entsprechen 143, dem höchsten 370 mg-% Lecithin. Hieraus würden sich 353 bzw. 580 mg-% als Summe der Cholesterine und der Lecithine errechnen, während im Mittel 679 ccm-% Gesamtlipoide gefunden wurden. Diese letzte Zahl unterliegt wegen der Umrechnung von Volum- auf Gewichtsprozente bei einem schätzungsweise angenommenen spezifischen Gewicht der Serumfette von 0,95 einer Verminderung auf 645 mg-%. Demnach entsteht ein Defizit von 292 bzw. 65 mg-%, das durch Neutralfett gedeckt sein muß. Würde man statt Lecithin als Phosphatid das Sphingomyelin annehmen, so würde das an der Berechnung nichts ändern, denn auch das Sphingomyelin enthält rund 4% P.

Eine solche Berechnungsweise kann nun allerdings beanstandet werden, denn zu ihr wurden einmal ein Durchschnittswert, das andere Mal Individualwerte benutzt. Das richtigere Verfahren wäre Gesamtlipoide, Cholesterine und Phosphatide, die jeweils an ein und derselben Serumprobe gewonnen wurden, zu vergleichen. Das ist möglich an den folgenden mit dem Hämolipokrit-Verfahren gewonnenen Zahlen, bei denen allerdings nur die Summe von Neutralfett und Cholesterin nach dem Wesen der Methode zu Gebote steht:

	Helmuth		Gerhard	
Neutralfett + Cholesterin . . .	0,622	0,574	0,732	0,614
Phosphatide	0,160	0,164	0,240	0,120

Die Zahlen für die Summen von Cholesterin und Neutralfett liegen so ungemein hoch über denen, die für das Cholesterin direkt gewonnen sind — für Helmuth im Mittel 210 mg-% oder 220 ccm-%, für Gerhard 274 mg-% oder 287 ccm-%, daß gar keine andere Erklärung übrigbleibt, als daß *bei NPK. im Plasma auch im Nüchternzustande in erheblichem Maße Neutralfett transportiert wird.* Das ist von grundsätzlicher Bedeutung, denn nach *Channon* und *Collinson* kommt Neutralfett unter normalen Bedingungen im Nüchternserum höchstens in Spuren vor. Unsere Berechnungen decken also in dieser Hinsicht ein abnormes Verhalten auf. Die Bedeutung dieser Feststellungen liegt darin, daß *Sobotka* [20, 21] eine sehr interessante Hypothese vertritt, mit der er das Wesen der NPK. zu erklären meint. Er fand bei der Analyse seines Falles eine hochgradige Verminderung der Organe an Neutralfett [1]. Er setzt voraus, daß auch das

[1] Im Fall *Letterer*s wurde dieser Befund nicht erhoben. Fettgehalt der Trockensubstanz 13—32%.

Serum Neutralfett nicht enthält, und er folgert, daß ein Unvermögen bei NPK. vorliege, durch Umesterung von Lecithin- und Cholesterinestern Neutralfett in den Zellen herzustellen. Die Transportform der Fettsäuren, eben Phosphatide und Cholesterinester, werde gewissermaßen abgefangen und in den Zellen angehäuft. Als Ursache dieser Störung wird ein Esterasemangel der Organzellen angenommen. *Sobotka* fordert zur Nachprüfung dieses letzten Punktes auf, da er nur ein Trockenpulver einer Leber von NPK., das von anderer Seite hergestellt war, zur Verfügung hatte. Solche Pulver sollen nach *Sobotka* an sich schlecht wirken.

Unsere Befunde decken eine ganze Reihe von Schwierigkeiten für diese Theorie auf. Wir haben gesehen, daß bei NPK. sogar im Nüchternserum Neutralfett transportiert wird. Lecithin- und Cholesterinester sind also gar nicht die ausschließliche Transportform der Fettsäuren bei NPK. Wenn in den Zellen das Neutralfett schwindet, so muß es also entweder unter Oxydation verbraucht oder infolge von Umlagerung in Phosphatide oder Cholesterinester verschwunden sein. Beide Vorgänge setzen das Eingreifen von Esterasen voraus. Weiter steht die Auffassung vom Esterasemangel bei NPK. mit der schon erwähnten Annahme *Thannhausers* und anderer Autoren, daß besonders die Leber bei der Veresterung des Cholesterins mitwirkt, in Widerspruch. Da auch die Synthesen, nicht nur die Hydrolysen fermentativ erfolgen, so wäre bei Esterasemangel der Leber zu erwarten, daß das Cholesterin überhaupt nicht verestert wird. Diese Funktion ist aber, soweit sie im Blutserum zum Ausdruck kommt, nur in mäßigem Grade gestört, was, wie oben erwähnt, wahrscheinlich ein sekundärer Vorgang ist. Auch *Epstein* [22] hält das Überwiegen des freien Cholesterins, das er in der Leber vorfindet, für ein sekundäres Phänomen.

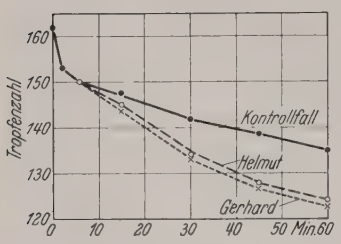


Abb. 5. Tributyrinspaltung durch Serum,

Um von Überlegungen zu schlüssigen Befunden zu gelangen, wurde zunächst das Vermögen des Blutserums, Tributyrin zu spalten, geprüft. Das Ergebnis ist in Abb. 5 dargestellt. Das Serum spaltet deutlich stärker als das eines gleichaltrigen gesunden Kontrollkindes. Da die Serumesterase ein Zellprodukt ist, spricht dies zum mindesten gegen allgemeinen Esterasemangel. Leider wurde es verabsäumt, durch die Giftanalyse nach *Rona* die Herkunft der Serumesterase bei NPK. zu ermitteln.

Weiterhin wurden die Spaltungen durch Leberpulver und durch Leberextrakte geprüft. Es standen Stücke der Lebern beider Kinder und von Kontrollfällen sowie von Schlachttieren zur Verfügung. Die Organteile wurden durch die Fleischmaschine geschickt und mittels des Acetontrocknungsverfahrens (Aceton, Acetonäther, Äther) unter

Anwendung der Zentrifuge innerhalb einer Stunde zur Trocknung gebracht. Teilweise dienten Glycerinauszüge 1 : 4 von frischer Leber nach 14tägiger Extraktion zur Prüfung. Die in der beschriebenen Weise gewonnenen Organpulver enthalten ihre Fermente praktisch unvermindert, wie dieses Verfahren denn auch in den Arbeiten der Schule *Willstätters* Anwendung gefunden hat.

Für die Spaltung von Olivenöl ergab sich, daß die Lipaseeinheit *Willstätters* in 2,049 g Leber von Gerhard vorhanden war. Als Vergleich wurde die Leber eines Schlachtschweines verarbeitet. Die Einheit für Ölspaltung war in 1.683 g enthalten. In beiden Fällen wurde von Trockenpulvern ausgegangen, die weiter wie folgt konzentriert wurden:

10 g Acetontrockenpulver wurden mit 3,5 g gepulverter Trockengalle vom Rind, die auf Freiheit von Esterasen geprüft war, vermischt und in 35 ccm 1%iger Bicarbonatlösung aufgeschwemmt. Nach eintägigem Stehen im Eisschrank wird zentrifugiert und abgegossen, die Lösung mit Essigsäure auf p_H 4,6 eingestellt, mit Aceton ausgefällt und die Fällung getrocknet. Sie diente als Fermentpräparat.

Für die Spaltung von Tributyrin, die mit der Tropfmethode nach *Rona* gemessen wurde, ergab sich, daß die Butyrase-Einheit in 3,6 mg Leber von Gerhard, bzw. 3,9 mg vom Schwein vorhanden war. Ferner wurden die Präparate gegen Buttersäureester geprüft. Der Umsatz ist im Kubikzentimeter $^1/_5$ n Kalilauge ausgedrückt.

Ansatz 50 mg Präparat, 0,25 g Ester, 2 ccm Veronalpuffer, Wasser auf 20 ccm. Eine Stunde bei 37°.

		Äthylbutyrat	Methylbutyrat	Amylbutyrat
Leber Gerhard	Umsatz ccm n/5	3,26	3,43	1,29
	% Spaltung	34	31	18,5
	Esterasewert	0,27	0,25	0,15
Schweineleber	Umsatz ccm n/5	4,07	4,02	2,09
	% Spaltung	43	37	29,8
	Esterasewert	0,35	0,30	0,22

Wegen der Angabe von *Sobotka*, daß Glycerinextrakte die Ester besser als Organpulver zerlegen, wurde bei der Leber von Helmuth von einem solchen Extrakt ausgegangen. Zum Vergleich dienten in dieser Serie Lebern von gleichaltrigen Kindern, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren.

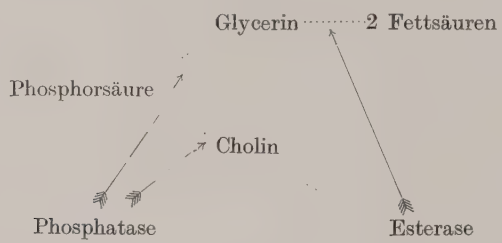
	Esterasewerte der Frischleber			
	Helmuth NPK.	Sarkoidose	Brechdurchfall	Erysipel
Äthylbutyrat . . .	0,179	0,216	0,364	0,370
Methylbutyrat . .	0,152	0,169	0,361	0,364
Amylbutyrat . . .	0,132	0,109	0,243	0,203

In dieser zweiten Versuchsreihe schneidet die Leistung der Leber von NPK. schlechter ab als in der ersten. Hätte das Organ eines gesunden, etwa durch Unglücksfall verstorbenen Kindes zur Verfügung gestanden, so wäre der Vergleich vielleicht noch mehr zu ihren Ungunsten ausgefallen. Es darf aber nicht vergessen werden, daß sich Helmuth bei seinem Tode im Zustande schwerster Kachexie befand. Der Umstand, daß die Leistung der Leber von Gerhard, der in einem frühen Stadium starb, gut ist, lehrt, daß die relative Herabsetzung bei Helmuth eine sekundäre Erscheinung ist. Als solche kann sie zu Aussagen über das Wesen der Erkrankung nicht verwendet werden.

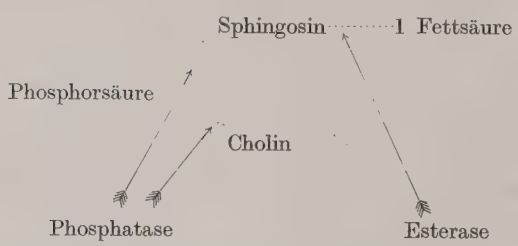
15. Wirkung von Leberphosphatasen auf Lecithin und Sphingomyelin.

Der Gedanke, die NPK. auf Fermentmangel zu beziehen, veranlaßte die Prüfung der Wirkung von Organphosphatasen gegenüber Phosphatiden. Eine Untersuchung dieser Art hat deswegen Bedeutung, weil sie ein Licht auf die Möglichkeit des Abbaues des Lecithins und des Sphingomyelins wirft, denn die Phosphorsäure besitzt in beiden Phosphatiden, wie die Schemata zeigen, eine zentrale Stellung.

a) Lecithinabbau



b) Abbau von Sphingomyelin



Eine Abspaltung von anorganischem Phosphat bedeutet die Sprengung der Moleküle. Eine mangelhafte Leistung der Leber in dieser Hinsicht müßte sich ähnlich wie der angenommene Esterasemangel auswirken.

Ansatz: 0,25 g Phosphatid wird zum Zwecke der Lösung mehrere Stunden mit 10 ccm Veronalpuffer p_H 8,6 bebrütet und dann mit 0,5 ccm Glycerinextrakt der Leber vermischt. Die Kontrolle wird so angesetzt, daß ein Teil der Pufferlösung

mit dem Extrakt zur Inaktivierung des Fermentes 10 Min. in ein kochendes Wasserbad gebracht und dann mit dem Reste des Puffers, in welchem das Phosphatid vorbehandelt war, gemischt wird. Abzug des P-Wertes der Kontrolle von dem des Hauptversuches ergibt die Abspaltung des anorganischen Phosphors, der nach *E. Müller* stufenphotometrisch bestimmt wird. Als Lecithin diente Eierlecithin Merck, als Sphingomyelin ein von Prof. *Klenk* hergestelltes und freundlichst überlassenes reinstes Präparat.

P-Abspaltung aus Lecithin und Sphingomyelin in mg P pro 100 g Trockensubstanz.

	Gerhard NPK.	Helmuth NPK.	Erysipel	Brechdurchfall	Sarkoidose
Lecithin	150,8	158,4	106,0	107,2	46,2
Sphingomyelin . .	—	124,8	114,0	237,6	95,2

Die Messung der Phosphatasen und der Esterasen bzw. der Lipasen zeigt also, daß weder eine Unfähigkeit der Leber, die Bindung des Sphingosins an die Phosphorsäure, noch eine solche, die Esterbindung der Fettsäure spalten zu können, bei NPK. vorliegt. Es verhält sich demnach bei ihr ähnlich wie bei der Glykogenspeicherkrankheit, bei der die nähere Analyse auch nachwies, daß nicht ein einfacher Diastasemangel besteht, sondern daß die Störung der Glykogenolyse in den komplizierten Bedingungen des Wirksamwerdens der Fermente begründet ist. Überträgt man diesen Gedanken auf die NPK., so sprechen auch unsere Versuche keineswegs dagegen, daß Fermentstörungen vorliegen. Nur beruhen diese eben nicht auf dem Fehlen der Fermente. Wie ersichtlich, hat dieser Arbeitsweg vorläufig nicht weitergeführt. Auf diesem Gebiet werden sich pathogenetische Betrachtungen erst dann sicher begründen lassen, wenn die chemischen Befunde weiter ausgebaut sind. In diesem Sinne muß darauf hingewiesen werden, daß die Estermangelhypothese die Eigentümlichkeiten des Vorkommens der Fettsäurearten in den Organen bei NPK., welche *Klenk* [23, 24] aufgedeckt hat, ganz außer acht läßt. Das aus dem Sphingomyelin der Milz und Leber bei NPK. isolierte Gemisch der Fettsäuren bestand aus Lignocerinsäure, sowie Stearin-, Palmitin- und Nervonsäure. Dagegen enthielt das Sphingomyelin des Gehirns bei NPK. praktisch nur Stearinsäure. Die hochungesättigten, hochmolekularen Fettsäuren mit 20, 22 und 24 C-Atomen, die sonst in den Glycerinphosphatiden des Gehirns vertreten sind, fehlten fast völlig. Wegen der grundsätzlichen Verschiedenheit des Sphingomyelins der Leber und Milz gegenüber dem des Gehirns lehnt *Klenk* die Entstehung der Lipoidose durch Ablagerung aus dem Blute ab. Diskutabel scheint dagegen die Hypothese zu sein, daß in dem Sphingomyelin eine Stufe, die der Fettstoffwechsel sonst rasch überwindet, aus bisher unbekannten Gründen bei NPK. nicht überschritten wird, so daß eine abnorme Anhäufung dieses Zwischenprodukts, des Sphingomyelins, eintritt. Dieser Anreicherung steht ein Mangel an Cerebrosiden in Leber, Milz und Gehirn gegenüber.

Zusammenfassung.

1. Klinischer Bericht über wahrscheinlich eineiige Zwillinge mit NPK. Bemerkenswert sind Liquorveränderungen, welche die cerebrale Komponente der Erkrankung begleiten.

2. Fortlaufende Untersuchungen der Blutsera ergaben konstant eine Erhöhung der Gesamtlipoide, unregelmäßig solche des Cholesterins und der Phosphatide im Nüchternserum. Nach verschiedenen Gesichtspunkten durchgeführte Berechnungen zeigten übereinstimmend, daß im Nüchternserum der NPK. in erheblichem Maße Neutralfett transportiert wird. Das freie Cholesterin war gegen das Estercholesterin meistens vermehrt.

3. Es wurden Fermentuntersuchungen an den Blutseren vorgenommen, die eher erhöhte Esterasefunktion und Phosphatasewerte ergaben. An post mortem gewonnenen Leberpräparaten ließen sich bei dem im frühen Stadium der Krankheit gestorbenen Zwilling normale Lipase- und Esterasewerte auffinden, während die Zahlen bei dem im späten Krankheitsstadium gestorbenen Zwilling herabgesetzt waren. Dies wird auf die schwere terminale Kachexie, nicht als primäre Ursache auf den Krankheitsprozeß als solchen bezogen. Die Leberpräparate vermochten aus Lecithin und Sphingomyelin anorganischen Phosphor in Mengen abzuspalten, die nicht gegen die von Kontrollfällen herabgesetzt waren.

4. Die erhobenen Befunde sprechen gegen die Hypothese vom Fermentmangel als Erklärungsprinzip des pathogenetischen Geschehens bei NPK.

Literatur.

[1] *Stransky:* Jb. Kinderheilk. **126** (1930). — [2] *Winter:* Amer. J. Dis. Childr. **43** (1932). — [3] *Wascowitz:* Amer. J. Dis. Childr. **42** (1931). — [4] *Abricosoff:* Verh. dtsch. path. Ges. **1928**. — [5] *Schiff:* Jb. Kinderheilk. **112** (1926). — [6] *Bermann:* J. Dis. Childr. **36** (1928). — [7] *Dienst:* Wien. klin. Wschr. **1927**. — [8] *Chwalibogowski* u. *Schusterowna:* Polska Gaz. lek. **2** (1919); zit. nach Zbl. Kinderheilk. **24** (1930). — [9] *Hamburger:* Jb. Kinderheilk. **116** (1927). — [10] *Baumann:* Klin. Wschr. **14** (1935). [11] *Fisher:* Arch. of Pediatr. **49** (1932). — [12] *Sobotka:* Arch. of Path. **10** (1930). — [13] *Letterer:* Zbl. Path. **66** (1937). — [14] *Scheer-Salomon:* Jb. Kinderheilk. **103** (1923). [15] *Essinger-György:* Biochem. Z. **149** (1924). — [16] *Faber-Roberts:* J. Pediatr. **6** (1935). [17] *Stearns-Warweg:* Amer. J. Dis. Childr. **50** (1935). — [17] *Schmitz-Thoenes:* Mschr. Kinderheilk. **43** (1929). — [19] *Poncher:* Amer. J. Dis. Childr. **42** (1931). — [20] *Sobotka:* Biochemic J. **27** (1933). — [21] *Sobotka:* Klin. Wschr. **1932**, 1028. — [22] *Epstein:* Klin. Wschr. **1931**, 1601. — [23] *Klenk:* Hoppe-Seylers Z. **229** (1934). — [24] *Klenk:* Hoppe-Seylers Z. **235** (1935).

Universitätskinderklinik Marburg.

(Aus der Kieler Universitäts-Kinderklinik [Vorstand: Prof. Dr. *E. Rominger*].)

Klinische Erfahrungen mit Vitamin D_3.

Von

Sepp Folberth.

Volontärassistent.

(Eingegangen am 2. November 1937.)

Die Therapie der menschlichen Rachitis ist durch die großen Fortschritte der Vitaminforschung außerordentlich gefördert worden. Seitdem man die englische Krankheit als eine auf Lichtmangel oder auf einer Ernährungsstörung beruhende Vitamin-Mangelkrankheit erkannt hat, besteht die kausale Therapie der Rachitis in der künstlichen Darreichung von Vitamin D in Form des altbewährten Lebertrans und des Vigantol oder in der Förderung der endogenen Vitamin D-Bildung durch Bestrahlung der Kinder mit natürlicher oder künstlicher Höhensonne.

Nach einer jahrelangen Entwicklung der physiologisch chemischen Forschung war es durch die Bestrahlung von Ergosterin gelungen, das reine Vitamin D darzustellen, das, nachdem der Calcinosefaktor isoliert werden konnte, als reines Vitamin D_2 (Vigantol) Eingang in die kinderärztliche Praxis fand. Es zeitigt therapeutisch und prophylaktisch schöne Erfolge in der Behandlung der Rachitis. Im Laufe der Jahre stellte sich daher die gesamte Rachitistherapie immer mehr auf die Verabfolgung von Vigantol um, zumal dies vor dem nicht angenehm schmeckenden Lebertran, dessen Gehalt an Vitamin D anfangs auch schwankend war, viele Vorteile hatte; der Lebertran verlor so immer mehr an Bedeutung, wenn man sich auch dessen bewußt blieb, daß mit dem in ihm enthaltenen Vitamin D Rachitis sicher zu heilen ist.

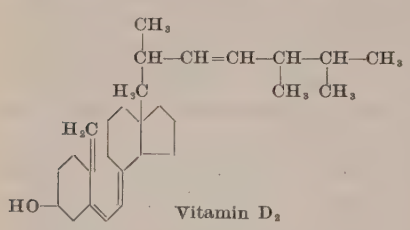
Bald drängte sich aber die Frage auf, ob das synthetisch dargestellte Vitamin D (D_2) hinsichtlich seiner chemischen und biologischen Eigenschaften identisch sei mit dem im Lebertran enthaltenen antirachitisch wirkenden Stoff. Die Verhütung und Heilung von „natürlicher" Rachitis beim Säugling und von experimenteller Rachitis beim Versuchstier gelangen mit Vitamin D_2 genau so gut wie mit Lebertran. Eine einzige Ausnahme bildete in dieser Versuchsreihe die Erkrankung beim Küken. Die Kükenrachitis zeigte sich nämlich refraktär gegenüber Vitamin D_2 und heilte erst nach Verfütterung von Lebertran restlos aus. Diese Tatsache des Wirksamkeitsunterschiedes von Vitamin D_2 und Lebertran war der Ausgangspunkt zu neuen Betrachtungen.

Windaus, Lettré und *Schenk* erhielten durch die Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterin eine bis dahin unbekannte antirachitisch hochwirksame Substanz, die sie aus den Bestrahlungsprodukten als krystallisierten 3,5-Dinitro-Benzoësäure-Ester abtrennten. *Brockmann* isolierte, ebenfalls im *Windaus*schen Institut in Göttingen, aus einem Konzentrat

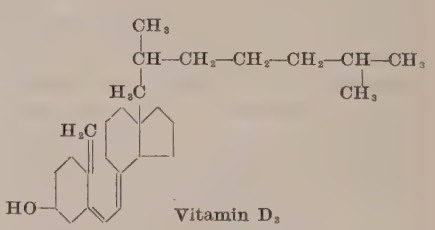
von Thunfischleber eine Substanz in Form ihres 3,5-Dinitro-Benzoësäure-Esters, die sich chemisch als identisch erwies mit dem von *Windaus* und seinen Mitarbeitern dargestellten Ester des obenerwähnten Bestrahlungsproduktes von 7-Dehydro-Cholesterin. Dieser neue antirachitisch wirksame Stoff wurde als Vitamin D_3 bezeichnet, der somit den im Lebertran vorhandenen Rachitis heilenden Stoff darstellt. *Grab* konnte in Tierversuchen an rachitischen Küken eindeutig beweisen, daß das durch Bestrahlung des 7-Dehydro-Cholesterin gewonnene Vitamin D_3 dem Vitamin D_2 an Wirksamkeit weit überlegen ist; in einer größeren Reihe von Vergleichsversuchen konnte er zeigen, daß bei der Kükenrachitis das aus Thunfischlebertran gewonnene Vitamin D_3 ebenso wirksam ist wie das durch Bestrahlung von 7-Dehydro-Cholesterin hergestellte Vitamin D_3. Damit war auch der biologische Beweis für die Identität des antirachitisch wirksamen Stoffes des Lebertrans mit dem durch Bestrahlung von 7-Dehydro-Cholesterin erhaltenen Vitamin D_3 erbracht.

Schenk setzte die Arbeiten von *Windaus* fort und konnte aus dem Dinitrobenzoat auch das freie Vitamin D_3 krystallisiert erhalten. Für unsere Versuche verwendeten wir eine von der Firma „Bayer" I. G. Farbenindustrie und Firma Merck-Darmstadt zur Verfügung gestellte 0,03%ige ölige Lösung von krystallisiertem Vitamin D_3. In der biologischen Wirksamkeit an Ratten geprüft sind beide Vitamine D_2 und D_3 einander gleich, sie enthalten in 1 mg krystallisierten Vitamins 40000 I.E. Während das Ergosterin das Provitamin von D_2 ist, stellt das 7-Dehydro-Cholesterin das Provitamin von Vitamin D_3 dar.

Das Vitamin D_3 unterscheidet sich von Vitamin D_2 nach seiner Strukturformel darin, daß beim Vitamin D_3 die Doppelbindung in der Seitenkette und eine Methylgruppe fehlt.



Vitamin D_2



Vitamin D_3

Damit ist der chemische Beweis erbracht, daß Vitamin D_2 und D_3 nicht identisch sind. Möglichenfalls enthält der in der Rachitistherapie altbewährte Lebertran neben dem Vitamin D und Vitamin A noch andere wertvolle Substanzen, die wir zur Zeit noch nicht genügend kennen; andererseits scheint Deutschland mit der Aufdeckung des synthetischen Vitamins D_3 auf den Import von Lebertran für die Rachitistherapie nicht mehr angewiesen zu sein.

Mit unseren neuen Kenntnissen über das Wesen des Vitamins D_3, die sich auf Untersuchungen und Beobachtungen im Laboratorium

und an Versuchstieren stützten, war es noch nicht erwiesen, inwieweit dieses Vitamin auch imstande ist, menschliche Rachitis zu beeinflussen oder gar zu heilen. Diese Frage mußte erst geprüft werden.

Wir hatten es uns daher zur Aufgabe der vorliegenden Arbeit gesetzt, klinisch nachzuprüfen, ob das Vitamin D_3 beim Säugling und Kleinkind antirachitisch wirksam und ob es dem Vitamin D_2 therapeutisch überlegen ist.

Bei dem in Kiel und Umgebung sehr sonnenarmen Winter kam in den Monaten März bis Mai eigentlich jeder Säugling mit einer mehr oder minder schweren Rachitis in die poliklinische Sprechstunde oder zur Aufnahme in die Klinik.

Wir haben unsere Versuche mit insgesamt 26 Kindern in stationärer und 2 in ambulanter Behandlung durchgeführt. Zu verwerten sind nur die Resultate der stationären Kinder, da diese während des Klinikaufenthaltes in den Wintermonaten der Sonnenbestrahlung nicht ausgesetzt sind.

Als Testverfahren für die Heilungsfortschritte haben wir die röntgenologische Untersuchung der Handgelenke zu Hilfe genommen, die wir periodisch unter denselben Bedingungen wiederholt haben. Das Röntgenverfahren hat sich dabei als die praktischste und für den Säugling schonendste Prüfung ergeben, mittels derer sich die Veränderungen einwandfrei feststellen lassen. Auf den Nachweis von Veränderungen des Phosphor- und Calciumgehaltes im Serum haben wir vollkommen verzichtet, da es aus den großen Mineralstoffwechseluntersuchungen von *Rominger*, *Meyer* und *Bomskow* bekannt ist, daß die bei der Rachitis vorhandene Hyperphosphatämie und Hypercalcämie nicht unter allen Umständen vorhanden sein muß. Es gibt Fälle von schwerer Rachitis mit normalen Phosphor- und Calciumwerten im Serum, bei der Spasmophilie hingegen besteht eine charakteristische Hypophosphatämie und Hypocalcämie. Jeder bestehende Infekt ist seinerseits in der Lage, den Phosphor- und Calciumspiegel im Serum zu beeinflussen. Da alle Versuchskinder neben der Rachitis noch einen Infekt oder eine Spasmophilie hatten, wäre der wichtigste Anfangsbefund sicher verändert gewesen. Um all diese Fehlerquellen soweit als möglich auszuschließen, haben wir die Röntgenuntersuchung als Testverfahren gewählt, mit dem es gelingt, die geringsten Veränderungen am wachsenden Knochen zu registrieren.

Wir haben die Rachitis unserer Kinder je nach der faßbaren Schwere der Handgelenksveränderungen in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Leichte Form (2 Kinder) mit verwaschenen und aufgefaserten Epiphysenlinien,

2. mittelschwere Formen (4 Kinder), bei denen die präparatorische Verkalkungszone unregelmäßig und angenagt erscheint,

3. schwere floride Rachitis (18 Kinder) mit der becherförmigen Eindellung der Metaphyse und der hochgradigen Kalkarmut, manche Kinder weisen schwere Infraktionen auf.

Eine 4. Gruppe (4 Kinder) bilden diejenigen Säuglinge, die bei vollkommen normalen Handgelenksbefunden eine röntgenologisch schwerer fassbare Rachitis in Form der Kraniotabes oder des Rosenkranzes haben. Bei diesen Fällen mußten wir auf die fortlaufende röntgenologische Kontrolle verzichten, um so wichtiger war daher die klinische Beurteilung der Besserung.

Die Dosierung des Vitamins D_3 gestalteten wir in den ersten Wochen mit 2mal 4 Tropfen und steigerten, da uns diese Menge etwas zu gering erschien, auf 2mal 8 Tropfen täglich. Wir haben das Vitamin D_3 den Kindern prinzipiell nur direkt in den Mund getropft, um die absolute Sicherheit zu haben, daß sie auch die verordnete Menge faktisch erhalten, da sich das spezifisch leichtere Öl, wenn es in die Flasche getropft wird, an den kälteren Wänden abschlägt und höchstens in den Ausguß gelangt, aber niemals unseren Schützlingen hilft. Wir möchten diese Art der Darreichung zur allgemeinen Anwendung empfehlen, zumal sie sich auch von der Mutter im Hause außerordentlich leicht durchführen läßt.

Tabelle 1.

Nr.	Name	Alter	Klinische Diagnose	Dosierung	Behandlungstage		Klinischer Heilerfolg	Röntgenologische Beurteilung der Rachitis	Anmerkung
					klinisch	ambulant			
				Gruppe I: Leichte Formen.					
1	B. W.	7 Mon.	Dyspepsie, Masern	2×4 Tr.	14		geheilt entlassen	R. in Heilung	
2	K. T.	8 Mon.	nur Rachitis	2×8 Tr.		28		geheilt	nur ambulante Behandlung
				Gruppe II: Mittelschwere Formen.					
3	H. O.	7 Mon.	Pertussis, Pneumonie, Spasmophilie	2×8 Tr.	14	13	gebessert	R. geheilt	
4	K. E.	5 Mon.	Dyspepsie	2×4 2×8 Tr.	24 6		geheilt	R. geheilt	
5	R. Sch.	6 Mon.	Masern, Spasmophilie	2×4 Tr.	18	17	geheilt	R. in Heilung	
6	G. W.	5 Mon.	nur Rachitis	2×8 Tr.	29			R. in Heilung	nur ambulante Behandlung
				Gruppe III: Floride Rachitis.					
7	H. B.	6 Mon.	Spasmophilie, Dyspepsie, R. mit Infraktionen	2×4 2×8 Tr.	10 10	8	geheilt	R. geheilt	D_3 17 Tage wegen Dyspepsie ausgesetzt

Tabelle 1 (Fortsetzung).

r.	Name	Alter	Klinische Diagnose	Dosierung	Behandlungstage		Klinischer Heilerfolg	Röntgenologische Beurteilung der Rachitis	Anmerkungen
					klinisch	ambulant			
8	G. S.	9 Mon.	Spasmophilie	2×4 2×8 Tr.	23 12		geheilt	R. geheilt	
9	I. S.	8 Mon.	Spasmophilie, Otitis media	2×4 Tr.	8	35	geheilt	R. geheilt	
0	P. B.	3 Mon.	Frühgeburt, Bronchopneumonie	2×4 Tr.	22			R. ungeheilt	Exitus letalis an Bronchopneumonie
1	H. T.	10 Mon.	schwere Tuberkulose der Lungen	2×4 Tr.	40		ungeheilt	R. geheilt!	Tb. an Ausdehnung stark zugenommen
2	Ch. S.	1 Jahr	schwere Rachitis, Myopathia rachitica	2×4 Tr.	15	25	gebessert	R. geheilt	
3	E. K.	5 Mon.	Dystrophie	2×4 2×8 Tr.	19 24		gebessert	R. geheilt	noch in klinischer Behandlung
4	E. S.	7 Mon.	Furunkulose	2×4 2×8	21 5		geheilt	R. unverändert	vorzeitig entlassen
5	H. G. H.	11 Mon.	Dystrophie, Bronchopneumonie	2×4 2×8 Tr.	14 28		gebessert	R. in Heilung	noch in klinischer Behandlung
6	E. R.	2 Jahre	Bronchitis	2×8 Tr.	6	11	geheilt	geheilt	
7	K. H. D.	1 Jahr	Bronchitis	2×4 2×8 Tr.	15 19		geheilt	geheilt	
8	G. Sch.	1 Jahr	Pertussis, Pneumonie	2×4 Tr.	21		gebessert	R. in Heilung	
9	D. K.	9 Mon.	Spasmophilie	2×4 2×8 Tr.	18	11	geheilt	geheilt	
0	M. K.	8 Mon.	Pneumonie, multiple rachitische Infraktionen	2×8 Tr.	28		gebessert	R. in Heilung	
1	W. M.	9 Mon.	Pertussis, Spasmophilie	2×8 Tr.	24		gebessert	geheilt	
2	G. K.	9 Mon.	Spasmophilie, exsudative Diathese	2×8 Tr.			gebessert	geheilt	
3	D. St.	6 Mon.	Spasmophilie	2×8 Tr.	26		geheilt	R. in Heilung	
4	I. O.	4 Mon.	Dyspepsie, Spasmophilie	2×8 Tr.	16	13	geheilt	geheilt	

Die Erfolge der *Gruppe 1 und 2* lassen sich nur sehr schwer beurteilen, da es sich bei diesen Kindern tatsächlich nur um leichte Fälle von Rachitis handelte, die zum Teil zu Hause bei dem beginnenden Sommer ausgeheilt wären, jedoch konnten wir auch bei diesen eine absolute Besserung erzielen. Die Kinder standen nur kurze Zeit in stationärer Behandlung und konnten ziemlich rasch entlassen werden.

Von 18 Kindern der *Gruppe 3,* die bei der Anfangsuntersuchung eine floride Rachitis, zum Teil mit multiplen Infraktionen aufwiesen, ergab der Röntgenbefund der Handgelenke am Ende der Beobachtung in 16 Fällen normale Verhältnisse. Bei einem Kind blieb die Rachitis unbeeinflußt. Der Junge P. B. kam an einer Bronchopneumonie ad exitum. Von diesen 16 Kindern wurden die letzten Befunde bei 6 Fällen ambulant erhoben, d. h. die Kinder mußten vor Abschluß unserer Beobachtung aus der Klinik entlassen und wieder zur Kontrolle einbestellt werden. Während dieser Zeit waren sie zu Hause der Sonne ausgesetzt, so daß es uns nicht mehr möglich war, den Heilungseffekt nur dem Vitamin D_3 zuzuschreiben; um eindeutige Beobachtungen zu erhalten, haben wir diese 6 Kinder von der Beurteilung ausgeschlossen. Bei den restlichen 10 kleinen Patienten war die Heilung der Rachitis in durchschnittlich 33 Tagen restlos erfolgt, die längste Behandlung mit Vitamin D_3 betrug 43 Tage, die kürzeste 20 Tage, wobei wir die unterschiedliche Dosierung von 2mal 4 und 2mal 8 Tropfen nicht berücksichtigt haben.

Besondere Beachtung verdient der Fall H. T., der mit den besten Heilerfolg aufwies, obwohl der bestehende Lungenprozeß an Ausdehnung einwandfrei zunahm. Wenn auch eine Beobachtung noch kein abschließendes Urteil erlaubt, glauben wir doch annehmen zu können, daß das Vitamin D_3 selbst bei schweren allgemeinen Erkrankungen antirachitisch wirksam ist.

Bei den Kindern in *Gruppe 4* genügte eine Medikation von 26 bis 28 Tagen, um die Kraniotabes und den Rosenkranz zum Schwinden zu bringen. Gleichzeitig wurde auch bei diesen Kindern das Allgemeinbefinden wesentlich besser, so daß sie, nachdem der primäre Infekt abgeklungen war, nach Hause entlassen werden konnten. Eine Ausnahme machte das Mädchen K. M., das als Frühgeburt eine schwere Rachitis hatte und längere Zeit behandelt werden mußte.

Wir lassen Krankengeschichten von Kindern unserer Gruppe 3 auszugsweise folgen:

Elli K., 5 Monate alt, kommt am 1. 4. 37 wegen Dystrophie in die Klinik. Anamnese: Kind stammt aus kümmerlichen Verhältnissen und soll angeblich von Geburt an erbrochen haben, sie hatte 3 Monate Brust, dann $^1/_3$ Milch und später $^1/_2$ Milch mit Mehlzusatz erhalten. Da sie nicht gedeihen wollte, wurde sie der Klinik überwiesen.

Status. Es handelt sich um einen Säugling in reduziertem Ernährungszustand, das Fettpolster ist sehr schlecht entwickelt. Am Hinterkopf findet sich beider-

seits eine sehr ausgeprägte Kraniotabes, die große Fontanelle ist noch sehr weit offen, es findet sich ein deutlicher rachitischer Rosenkranz. An den übrigen Organen wird kein besonderer Befund erhoben. Der Röntgenbefund der Handgelenke ergibt am 2. 4. verwaschene Epiphysenlinien, die Verkalkungszone ist unregelmäßig und eingedellt. Die Kleine erhält als Nahrung zunächst eine 1:1 Citronenmilch und vom 5. 4. an 2mal täglich 4 gtts. Vitamin D_3. Das Allgemeinbefinden bessert sich, sie nimmt die Nahrung sehr gut. Ein kurzer katarrhalischer Infekt wird leicht überstanden. Sie erhält eine 2:1 Citronenmilch. Die Röntgenuntersuchung ergibt am 22. 4. neue breite Verkalkungszonen mit schärfer begrenzten Epiphysenlinien. Ab 24. 4. erhält sie 2mal 8 gtts. Vitamin D_3. Sie ist im allgemeinen wesentlich munterer, schwitzt aber noch ziemlich stark. Es entwickelt sich am Hinterkopf ein Furunkel. Das Gemüse wird gut genommen und vertragen. Die Röntgenkontrolle vom 18. 5. zeigt die distalen Enden der Unterarmknochen scharf begrenzt, die Rachitis ist weitgehendst abgeheilt. Da die Dystrophie noch nicht behoben war, blieb die Kleine noch weitere 5 Wochen in der Klinik und wurde am 78. Behandlungstage geheilt entlassen.

Die Behandlungsdauer der Rachitis mit Vitamin D_3 betrug bis zur Heilung 43 Tage.

Margot K., 8 Monate alt, Aufnahme in die Klinik am 17. 4. wegen schwerer Rachitis. Die Mutter berichtet, daß das Kind seit 4 Wochen nicht schlafe und sehr unruhig sei, zumal wenn es berührt würde, es schwitze sehr stark und huste seit einigen Tagen. Nachdem sie 4 Monate Brust erhalten hat, wurde sie mit 1:1 Milch und Haferschleim ernährt, sie hat noch kein Gemüse oder Obst erhalten. Die sozialen Verhältnisse sind nicht günstig.

Status. Außerordentlich blasser Säugling in mäßigem Ernährungszustand, die Hautfarbe ist blaugrau, es bestehen bei der Atmung erhebliche Einziehungen an der oberen und unteren Thoraxapertur. Ausgedehnte Kraniotabes, die Fontanellenränder federn, der seitliche Brustkorb ist glockenförmig eingedellt, die Knorpelknochengrenze der Rippen ist stark aufgetrieben. Im Naseneingang reichlich eitrig-seröses Sekret. Der Klopfschall ist über beiden Lungen leicht tympanitisch, das Atemgeräusch ist verschärft mit fraglichen Rasselgeräuschen. Klinische Diagnose: Schwere Rachitis, Bronchopneumonie. Der Röntgenbefund vom 17. 4. bestätigt die klinische Diagnose, Verkalkungszonen sind nicht sichtbar, es fällt eine hochgradige Kalkarmut der Knochen auf. Am Schaft beider Unterarmknochen sieht man mehrere Infraktionen mit leichter Verbiegung der Bruchenden. Das Kind ist im ganzen sehr schlapp und vermag seinen Kopf nicht hochzuhalten, es liegt ganz still und vermeidet ängstlich jede Bewegung. Während der ersten Zeit bestehen Temperaturen, unter der Freiluftbehandlung schwindet die Pneumonie, das Allgemeinbefinden wird besser, seit dem 23. 4. erhält sie Vitamin D_3. Die Gewichtskurve beginnt zu steigen. Der Röntgenbefund vom 30. 4. zeigt bereits angedeutet Verkalkungszonen, an den Infraktionsstellen erkennt man kalkarme, breite Callusmassen. Das Kind ist strahlender Laune, will aber in Ruhe gelassen werden, es ist noch ziemlich kraftlos. Die Kraniotabes ist bis auf eine kleine Stelle verschwunden. Ein Röntgenbefund bringt am 7. 5. keine weitere Veränderung. Unter stetig ansteigender Gewichtskurve wird auch die Motilität besser. Der Röntgenfilm vom 21. 5. zeigt neue Verkalkungszonen, die Epiphysenlinie ist noch unscharf, die Infraktionsstellen sind nicht mehr zu erkennen: Rachitis in Heilung. Da die Kleine der Sonne jetzt ausgesetzt wurde, können die folgenden Filme nicht mehr beurteilt werden.

Behandlungsdauer der schweren Rachitis mit Infraktionen betrug 28 Tage.

Helga T., 10 Monate. Die Aufnahme erfolgte wegen Verdachtes auf Lungentuberkulose am 20. 3. 37. Sie ist im Alter von 8 Monaten mit hohen Temperaturen erkrankt, es bestand ein quälender Husten.

Status. Schwerkrankes Kind mit stark stöhnender Atmung und latenter Krampfbereitschaft. Am rechten Oberschenkel ein Tuberkulid. Es besteht ein deutlicher Rosenkranz und eine auffallende Verbreiterung der distalen Unterarmknochen. Über beiden Lungen verschärftes Inspirium mit diffusen R.G.-s. Rechts hinten ausgesprochene Dämpfung. Die gesamte Muskulatur ist sehr schlapp. Die percutane Tuberkulinreaktion ist stark positiv. Es besteht hohe Temperatur, das Kind hustet sehr viel, bitonal, das Allgemeinbefinden ist sehr schlecht. Röntgenbefund der Lunge: Doppelseitige Lungentuberkulose. Die Handgelenke ergeben am 2. 4. stark aufgetriebene Diaphysenenden, Epiphysenlinie verwaschen, die Verkalkungszonen sind unregelmäßig. Während der dreimonatigen stationären Behandlung ist das Befinden des Kindes außerordentlich wechselnd, das Gewicht schwankt sehr stark, es bestehen alle 10—14 Tage hohe Temperaturen, das Kind sieht sehr blaß aus. Der Husten nimmt an Intensität zu. Seit dem 2. 4. bekommt sie Vitamin D_3. Die weiteren Röntgenkontrollen der Handgelenke lassen die Verkalkungszonen breiter erscheinen, diese sind am 30. 4. sehr kräftig, während die Epiphysenlinien nicht mehr verwaschen erscheinen. Die Röntgenaufnahmen der Lunge decken den Prozeß als absolut progredient auf, die Infiltrationen nehmen an Ausdehnung wesentlich zu. Die Röntgenkontrolle vom 29. 5. läßt die Rachitis als vollkommen geheilt erkennen.

Behandlungsdauer der schweren Rachitis beträgt 40 Tage.

Aus dieser Versuchsreihe geht eindeutig hervor, daß das synthetische Vitamin D_3 antirachitisch wirksam und befähigt ist, selbst schwere Rachitis des Säuglings und Kleinkindes restlos zur Heilung zu bringen.

Die Behandlungsdauer unserer schweren Rachitisfälle hat durchschnittlich 33 Tage gedauert, ist also zum mindesten so kurz wie bei der Verabfolgung von anderen Antirachiticis, z. B. von Vitamin D_2, bei dem wir bei gleicher Dosierung bis zur Heilung einer schweren Rachitis mit einer Behandlungsdauer von 4—6 Wochen rechnen müssen. Wir wollen damit noch nicht behaupten, daß das Vitamin D_3 dem D_2 an antirachitischer Wirksamkeit überlegen sei, dieser Beweis müßte vielleicht an eineiigen Zwillingen erbracht werden, aber wir haben den Eindruck gewonnen, daß sich die beiden Vitamine zum allermindesten an Leistungsfähigkeit ebenbürtig sind.

Wir haben am Krankenbett bei allen Kindern immer wieder die Feststellung gemacht, daß die Kinder das Vitamin D_3 gut vertragen haben. Es wurde bei strengster Kontrolle niemals eine Schädigung, wie Durchfälle, Appetitlosigkeit usw. beobachtet. Selbst bei 10 Wochen langer ununterbrochener Verfütterung von Vitamin D_3 haben wir keine Schädigung gesehen. Die Kinder werden, nachdem sie den primären Infekt oder die spasmophilen Symptome überwunden hatten, munterer, das Allgemeinbefinden bessert sich. Sie fangen an, sich aufzusetzen, der verspätete Zahndurchbruch erfolgt und bald können sie auch die Beinchen ansetzen. Gleichzeitig hatten wir den Eindruck, als ob vielleicht auch die Infektresistenz ansteige, da die Kinder die in die Zimmer durch Neuaufnahmen immer wieder hereingeschleppten Infekte nicht mehr aquirierten. Relativ lange blieb noch das starke Schwitzen am Kopfe als Ausdruck der gestörten vegetativen Funktion bestehen, gleich-

sam als ob dieses Symptom der allgemeinen Besserung nachhinke. Die klinische Besserung in statischer Hinsicht ging der an den Handgelenken nachgewiesenen Besserung voraus.

Über die prophylaktische Anwendung von Vitamin D_3 können wir kein Urteil fällen, da wir während der Beobachtungszeit im beginnenden Frühling keine Gelegenheit hatten, einen Rachitisschutz durchzuführen. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß die Rachitisprophylaxe wesentlich intensiver gestaltet werden muß. Bei den Flaschenkindern müßte sie zwangsmäßig durchgeführt werden. Die Brustkinder, deren Mütter sich vorwiegend vegetarisch ernähren, sollten von diesem Schutze ebenfalls erfaßt sein, da fast 80—90% der Säuglinge, die in den letzten Wintermonaten in unsere Poliklinik kamen, Symptome der Rachitis aufwiesen.

Zusammenfassend können wir sagen:

1. Das krystallisierte Vitamin D_3, aus bestrahltem 7-Dehydro-Cholesterin erhalten, ist identisch mit dem antirachitisch wirkenden Stoff des Lebertrans; es ist nicht identisch mit dem bei der Bestrahlung von Ergosterin entstehenden Vitamin D_2.
2. Es ist uns gelungen, mit Vitamin D_3 Rachitisformen jeder Art restlos zur Heilung zu bringen.
3. Das Vitamin D_3 ist gut verträglich, wir konnten keine Schädigung beobachten.
4. Ob das Vitamin D_3 dem Vitamin D_2 an antirachitischer Wirksamkeit direkt überlegen ist, muß erst erwiesen werden.

Universitätskinderklinik Kiel.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Budapest.
Vorstand: Prof. Dr. *Elemér Hainiss.*)

Rest- und Differentialstickstoff-Untersuchungen bei Kindern.

Von
Dr. **Stefan Recht** und Dr. **Franz Gerlóczy.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Oktober 1937.)

Den RN-Gehalt des Blutes bildet teils die Harnsäurefraktion (Carbamid + Ammonie), teils die Aminosäurefraktion (Kreatin, Kreatinin, Purin, Indican usw. sowie die Aminosäuren). Letztere nennen wir Residual-N, dessen *Größenwert* wesentlich von der Enteiweißungsmethode abhängt. Die einzelnen Fällungsflüssigkeiten eliminieren nämlich außer Eiweiß auch andere Eiweißabbauprodukte, so daß der N-Gehalt der im Filtrat verbliebenen Stoffe, also der Rest-N (bzw. dessen Residual-N-Teil) verschiedene Werte aufweisen wird, je nachdem, welche Enteiweißungsmethode bzw. welcher Extraktor angewendet wurde. So fällt die PW-Säure auch jene höheren N-Verbindungen (Polypeptide, Peptone, Albumose usw.), die die CCl_3COOH unverändert im Filtrat beläßt. Die Differenz der sich ergebenden Werte — bei Trichloressigsäure-Enteiweißung RNT, bei Phosphorwolframsäure RNW — wird daher jene Eiweißspalt- bzw. Abbauprodukte ergeben, welche wir DN, Differential-N benennen können und die hauptsächlich aus Polypeptiden bestehen.

Diesen Begriff des Polypeptiden N schuf *Hahn* (1921) und nannte ihn Doppelstickstoff (DN); als dessen oberen Normal-Grenzwert bezeichnete er 10 mg-%. Nach *Hülse* und *Strauß* (1924), sowie nach *Becher* und *Herrmann* (1931/1932) variiert der Wert normalerweise zwischen 1—3 mg-%, während *Martens* (1928) wesentlich höhere Werte angibt. *Cristol* und *Puech* (1925) finden im Normalfalle — von Verdauungsprozessen abgesehen — überhaupt keine Polypeptide im Blut; ähnlicher Meinung ist auch *Kotschneff* (1926).

Hahn (1921) prüfte insbesondere bei Erkrankungen mit okkulter Eiterung den DN und erhielt Werte zwischen 16 und 34 mg-%; während er in Fällen von Nephritis den DN-Wert lediglich um 3—11 mg-% erhöht fand. Einen erhöhten DN-Wert erhielt er ferner bei Tbc., Bronchopneumonie sowie in anderen Fällen mit gesteigertem Eiweißzerfall. Nach *Klein* und *Pribram* (1923) kann sich der Polypeptide N pathologischerweise bis auf 4—38 mg-% steigern. Nach *Becher* (1931) variiert der Polypeptidgehalt des Blutes in pathologischen Fällen zwischen 3 und 30 mg-%; ähnlicher Ansicht ist auch *Soop* (1934). *Martens* (1928)

fand den DN bei Leberinsuffizientien erhöht, während *Fissinger* (1930) die bei Leberläsionen auftretenden hepatotoxischen Erscheinungen (Müdigkeit, Apathie, Unwohlsein) direkt für den durch die gesteigerte Polypeptidfraktion des Residual-N hervorgerufenen Symptomenkomplex hält. Eine ähnliche Meinung vertritt auch *Chabanier* und *Lobo Onell* (1930). *Cristol* (1925) erblickt den toxischen Stoff bei Urämie gleichfalls in Polypeptiden.

Zum Gegenstande unserer Untersuchungen machten wir nicht so sehr Erkrankungen nephrogener Natur bzw. Erkrankungen, die mit hochgradigem Wasser- bzw. Salzverlust, sondern in erster Linie solche, welche mit endogenem Eiweißzerfall einhergehen — ohne Rücksicht darauf, ob sich bei diesen Azotämie zeigte.

Unsere Untersuchungen haben wir im Plasma angestellt. Nach der Blutentnahme, die wir auf nüchternem Magen ausführten, stellten wir das Blut sogleich auf Eis und die Enteiweißung erfolgte in jedem Falle innerhalb von 3 Stunden. Nach der Enteiweißung mit PW-Säure (50 g Na wolframicum, 120 ccm 20%ige H_3PO_4 ad 500 g Aqu. dest.) und nach Enteiweißung mit 20%iger Trichloressigsäure bestimmten wir den RN und berechneten aus der Differenz der gewonnenen Werte den DN.

Tabelle 1.

	Name	Jahre	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%
1	A. H.	6	24,53	24,79	0,26
2	J. Sz.	$3^1/_2$	20,20	20,74	0,56
3	J. N.	13	30,88	33,62	2,74
4	L. Cs.	6	25,91	27,86	1,85
5	J. J.	14	29,54	33,88	4,34
6	J. P.	13	19,88	20,79	0,91
7	M. J.	12	30,90	33,60	2,70
8	M. O.	7	24,67	25,91	1,24
9	G. F.	12	20,20	21,21	1,01
10	M. K.	9	30,28	31,64	1,36
11	J. A.	10	29,54	30,60	1,06
12	J. M.	10	25,64	25,78	0,14
13	Gy. Sch.	6	36,02	38,92	2,90
14	A. J.	14	21,48	27,16	5,68

Der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Bestimmung des Normal-DN-Wertes. Zu diesem Zwecke stellten wir an 14 gesunden Kindern Untersuchungen an.

In Zusammenfassung der untersuchten Fälle können wir feststellen, daß im Blute gesunder Kinder der DN entweder praktisch nicht (unter 1 mg-%) oder nur in unwesentlichen Mengen nachweisbar ist. Als geringsten Wert erhielten wir 0,14 mg-%, als Höchstwert 5,68 mg-%, als Mittelwert also 1,94 mg-%. Wir können daher nur die 6 mg-% übersteigenden Werte als pathologische bezeichnen.

Die Abhandlung der bei verschiedensten Erkrankungen angestellten Untersuchungen wollen wir mit jenen Fällen eröffnen, in denen wir den Prozeß mit serienweisen Bestimmungen bis zur völligen Genesung bzw. bis zum letalen Ausgang verfolgten. Hierauf folgt die Erörterung jener Fälle, in denen wir lediglich 2 bzw. 1 Bestimmung machten.

Tabelle 2.

1. S. F., 7 Jahre, ♂. Osteomyelitis acuta. Sepsis. Pyaemia metastatica. Pancarditis. Bronchopneumonia l. u. Amyloidosis.

Beginnend mit Schüttelfrost. Bei Aufnahme (9. 1.) ist der Patient in geringem Grade schlafbedürftig, Temperatur 39,8° C. Sedimentation 18 Min. Leber überschreitet in Fingerbreite Rippenbogen. Défense der Leberregion.

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
18. 1.	18.	22,46	33,36	10,90	Leber überschreitet in Dreifingerbreite Rippenbogen. Leberregion gespannt. Milz überschreitet Rippenbogen fast in Zweifingerbreite, weich
22. 1.	22.	24,15	35,84	11,69	Allgemeinbefinden zufriedenstellend
27. 1.	27.	21,76	36,90	15,14	Zustand ständig verschlechtert
29. 1.	29.	21,21	34,15	12,94	
30. 1.	30.	25,23	39,34	14,11	Neuerliche Eitermetastase
3. 2.	34.	38,30	58,10	19,80	Gesteigertes Schlafbedürfnis. Leber bis zum Nabel reichend
11. 2.	46.	44,66	71,12	26,46	Weitere Verschlechterung. Leber ein Finger breit unter dem Nabel. Auf dem ganzen Körper ausgesprochene Ödeme, Cyanosis. Auftreten von Otitis purul. Punktion des Perikardiums: 180 ccm eiterige Flüssigkeit. Nach 2 Tagen Exitus (13. 2.)

Tabelle 3.

2. F. Sz., ♂, $6^1/_2$ Jahre. Scarlatina. Sepsis. Pyaemia metast. Otitis, mast. purul., Sinusitis front. et maxill. (Aufnahme am 5. 5.).

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
7. 5.	5.	71,40	101,08	29,68	Sehr hohes Fieber, Schlafbedürfnis. Ißt kaum. Gespannter aufgedunsener Bauch. Die ganze rechte Bauchhälfte schmerzhaft, besonders die Leberregion. Leber gut drei Finger breit, schmerzhaft
9. 5.	7.	70,00	92,36	22,36	Allgemeines Befinden gebessert. Pat. setzt sich auf
13. 5.	11.	60,44	69,44	9,00	Allgemeines Befinden gut
2. 7.	62.	30,64	41,72	11,08	Fieberfrei, verläßt nach 2 Tagen gebessert die Klinik (4. 7.)

Wie aus Obigem ersichtlich ist, änderte sich der DN in beiden Fällen parallel mit dem klinischen Bild und den subjektiven Erscheinungen. Die Verschlechterung des Befindens kam stets in einer Zunahme, die Besserung desselben stets in einer Abnahme des DN-Wertes zum Ausdruck. Im 1. Falle steigt mit der plötzlichen Verschlechterung des

Krankheitsbildes parallel der DN (19,80, 26,46), gleichzeitig beginnt auch der RN zu steigen; im 2. Falle hingegen zeigt auch der RN Hand in Hand mit der extremen Steigerung des DN einen ziemlich hohen Wert, der bei Besserung des Zustandes gleichzeitig mit der starken Verringerung des DN auf den Normalwert herabsinkt. Im 2. Falle war also bei der Steigerung des Polypeptidgehaltes auch eine ausgesprochene Azotämie vorhanden.

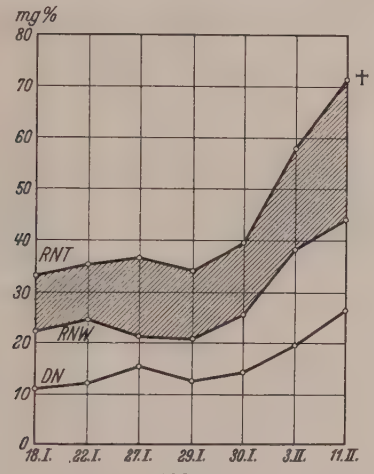


Abb. 1.

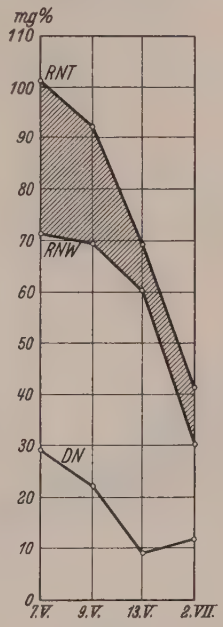


Abb. 2.

Abb. 1. Graphikon des 1. Falles. S. F. ♂ 7 Jahre. Osteomyelitis acuta. Sepsis. Pyaemia metast. Pancarditis. Bronchopneumonia l. u. Amyloidosis.

Abb. 2. Graphikon des 2. Falles. F. Sz., ♂, 6½ Jahre. Scarlatina, sepsis, pyaemia metast. Otitis, mast. pur., sinusitis front. et maxill.

Tabelle 4.

3. G. E., ♂, 5 Jahre. Icterus catarrhalis. Aufnahme am 21. 10. Krankheit begann vor 2 Wochen mit Erbrechen und Durchfall, 10 Tage später begann die Sclera gelb zu werden, Urin dunkelbraun. Bei Aufnahme ist die Leber recht hart und scharfkantig, vier Finger breit, reicht über den linken Rippenbogen hinaus. Haut braungelb.

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
26. 10.	19.	46,30	79,38	33,08	Der Körper mit nicht spezifischen, toxischen Exanthemen übersät
28. 10.	21.	44,24	71,12	26,88	Verbreitung des Exanthems. Ikterus unverändert. Leber drei Finger breit
31. 10.	24.	42,31	59,20	16,89	Exanthem bleicher. Ikterus nimmt ab. Leber etwas kleiner, gut zwei Finger breit

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
7. 11.	31.	44,66	49,42	4,76	Exanthem ist vollkommen verschwunden. Ikterus nimmt gleichfalls stark ab. Leber etwas kleiner
9. 11.	33.	34,30	48,02	13,72	
11. 11.	35.	34,04	39,90	5,86	Ikterus vollständig verschwunden, weitere Besserung
17. 11.	41.	32,62	39,76	7,14	

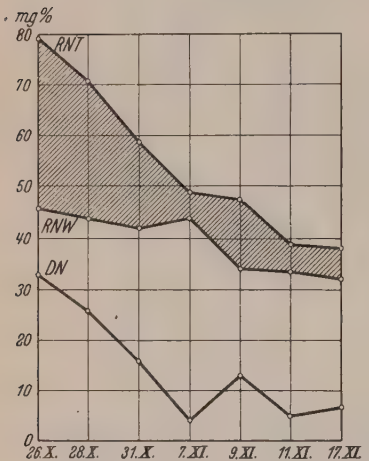


Abb. 3. Graphikon des 3. Falles. G. E., ♂, 5 Jahre. Icterus catarrhalis.

Bei unserem an einem schweren Ikterus laborierenden Patienten zeigte, wie dies an Graphikon 3 gut ersichtlich ist, der DN einen außerordentlich hohen Wert, welcher parallel mit dem klinischen Bild sukzessive fast bis zum Normalwert herabsank.

Zur selben Zeit also, da der DN-Wert 33,08 mg-% (der im Laufe unserer gesamten Untersuchung gewonnene höchste Wert) war, belief sich der Rest-N-Wert bloß auf 46,30 mg-%. Wesentliche Azotämie war also — im Gegensatz zum vorhergehenden Falle — nicht oder zumindest in relativ geringem Grade vorhanden.

Tabelle 5.

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
4. H. K., ♂, 7 Jahre. Pneumonia crouposa.					
27. 1.	4.	25,64	36,30	10,66	Gemäßigte Défense in der Leberregion
30. 1.	7.	22,05	33,62	11,571	Intermittierende Abnahme des Fiebers
1. 2.	9.	24,67	28,32	3,65	Besserung
3. 2.	11.	24,94	26,74	1,80	
5. 2.	13.	23,80	27,55	3,75	Am 7. 2. verläßt der Patient die Klinik geheilt
5. J. P., ♂, $3^1/_2$ Jahre. Pneumonia crouposa.					
9. 12.	5.	30,88	45,14	14,26	Leber gut zwei Finger breit. Sedimentation 33 Min.
11. 12.	7.	32,94	42,51	9,57	Besserung
15. 12.	11.	30.,28	31,26	0,98	

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Zeit	Tag nach der Erkrankung	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%
6. J. G., ♂, 7 Jahre. Pneumonia crouposa. Bei Aufnahme Leber ung. zwei Finger breit. Défense in der Leberregion. Temperatur: 40,4°.				
12. 3.	3.	21,21	35,42	14,21
14. 3.	5.	20,7	30,28	9,58
19. 3.	10.	20,23	27,09	6,86

In allen 4 Fällen können wir die mit dem Krankheitsprozeß parallel verlaufende Abnahme des DN-Wertes sehen. Ebenso sehen wir, daß

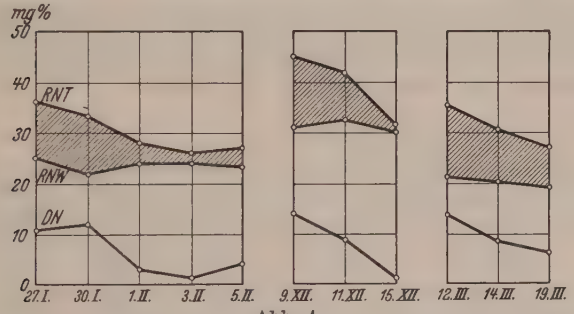


Abb. 4.

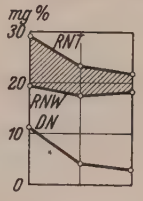


Abb. 5.

Abb. 4a—c. a Graphikon des 4. Falles. H. K., ♂, 7 Jahre. Pneumonia crouposa; b Graphikon des 5. Falles. J. P., ♂ 3½ Jahre. Pneumonia crouposa; c Graphikon des 6. Falles. J. G., ♂, 7 Jahre. Pneumonia crouposa.

Abb. 5. Graphikon des 7. Falles. N. L., ♂, 4½ Jahre. Pneumonia crouposa.

sich der Polypeptidgehalt des Blutes ganz unabhängig von RN ändern kann, da wir ja in allen 4 Fällen eine pathologische Steigerung bzw. sukzessive Abnahme des DN bei ständig normalem RN beobachten konnten.

Dies können wir auch an Hand der folgenden Fälle feststellen:

Tabelle 6.

Name	Alter	Art der Erkrankung	Zeit	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
. N.	2½ Mon.	Broncho-pneumonie	13 Uhr 6. 2.	33,62	43,82	10,20	Status praeeclampticus. Leber zwei Finger breit. Temp. 47,8°. Cyanose, Dyspnoe. Exitus um 18 Uhr
. T.	4 Jahre	Grippe	30. 1.	20,24	29,23	8,99	
			2. 2.	20,20	26,05	6,15	Befindet sich wohl, fieberfrei
. J.	7 Jahre	Abscessus pulm.	14. 4.	25,08	33,88	8,80	
			17. 4.	25,53	32,22	6,69	
. Zs.	12 Jahre	Meningitis pneumococc.	8. 4.	31,92	48,72	16,80	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Name	Alter	Art der Erkrankung	Zeit	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%	
Gy. F.	$3^1/_2$ Jahre	Dilatatio cordis, myocarditis, oedema pulm.	12. 4.	22,45	30,60	8,15	Stauungsleber. Exitus am 13. 4. morgens
A. Sch.	7 Jahre	Pachymening. haem. int.	13 Uhr 12. 4.	30,60	49,70	19,10	Störung des Sensorium Gehirndrucksymptom dann gesteigerte Er lähmung des Atmung und vasomotorischen Zentrums. Exitus un 22 Uhr 30 Min.

Bei jedem der obigen Fälle trafen wir pathologische DN-Werte an, während in den unten angeführten pathologischen Fällen der Wert des polypeptiden N innerhalb der Normalgrenzen schwankte.

Tabelle 7.

Name	Alter	Art der Erkrankung	Zeit	RNW mg-%	RNT mg-%	DN mg-%
E. N.	8 Jahre	Nephrosis	15. 2.	19,25	21,33	2,08
			20. 2.	15,22	16,35	1,13
R. S.	2 Mon.	Erythrodermia desquamativa Leineri	5. 4.	19,21	23,56	4,35
			9. 4.	20,20	23,26	3,06
			11. 4.	17,61	22,56	4,95
S. D.	14 Jahre	Myocarditis	8. 3.	29,37	31,94	2,57
			12. 3.	28,49	32,64	4,15

Als Wiederholung möchten wir sagen, daß der DN im Plasma gesunder Kinder einen sehr geringen Wert aufweist: 0,14—5,68 mg-%. Solange dieser Wert 6 mg-% nicht übersteigt, ist er nicht als pathologisch anzusehen. Unsere Untersuchungen zeigen, daß der DN-Wert den klinischen und subjektiven Erscheinungen allgemein folgt und vom RN-Wert unabhängig erscheint. Erwägen wir also, welche Funktionen des Organismus durch die Untersuchung des DN beleuchtet werden, so müssen wir in Betracht ziehen, daß wir hier eigentlich den Grad des Eiweißabbaues bestimmen. Der RN-Wert hängt in erster Linie von der Niere bzw. von der Ausscheidung nicht eiweißartiger pathologischer N-hältiger Stoffe ab (naturgemäß spielt auch der Salz- und Wasserhaushalt des Organismus eine sehr bedeutende Rolle). *Dagegen ist die Quantität des DN von der eiweißabbauenden Funktion der Leber abhängig.* Je vollkommener die Zersetzung des Eiweißes in seine Elemente ist, um so einfachere Komplexverbindungen entstehen; eben deshalb sind im Blute des gesunden Menschen Polypeptide kaum anzutreffen. Ist die Funktion der Leber eine mangelhafte, oder infolge hochgradigen Eiweißzerfalles relativ insuffiziente, so häufen sich im Blute die komplex-

molekularen Eiweiß-Abbauprodukte an. Diese können nicht nur die subjektiven, eventuell toxischen Symptome hervorrufen, sondern durch ihre das Parenchym angreifende Wirkung auch den Ausgang der Krankheit entscheidend beeinflussen.

Der DN ist ebenso wie der RN im Blute auch unter normalen Umständen ziemlich starken Schwankungen unterworfen. Die Werte hängen auch vom augenblicklichen Zustand des Organismus ab. Die Schwankungen sind bei Kindern noch größer als bei Erwachsenen, weswegen die Werte *einzelner* Untersuchungen nur dann verwertbar sind, wenn sie von der Norm *wesentlich* abweichen. Nur serienweise Untersuchungen können über die eiweißabbauende Funktion der Leber ein richtiges Bild bieten, und, wie aus unseren Graphiken ersichtlich erscheint, folgt der DN-Wert genau dem Verlauf der Krankheit — sowohl in positiver als auch negativer Richtung.

Zusammenfassung.

1. Der Normalwert des DN schwankt auf Grund unserer Untersuchungen zwischen 0,14 und 5,68 mg-%.

2. Übersteigt der DN-Wert 6 mg-% nicht, so ist er nicht als pathologisch anzusprechen.

3. Der DN ist allgemeinerweise unabhängig vom RN.

4. Physiologischer Schwankungen wegen erscheint es zweckmäßig, die einzelnen Prozesse durch serienweise DN-Untersuchungen zu beobachten, da aus einzelnen Werten Schlüsse nur dann gezogen werden können, wenn eine wesentliche Abweichung von der Norm vorliegt.

5. Die Zunahme des DN indiziert den ungünstigen, Abnahme desselben den günstigen Verlauf der Krankheit.

Literatur.

Becher, E. u. *Herrmann:* Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931); **173** (1932). — *Chabanier* et *Lobo Onell:* Exploration fonctionelle des reins. Paris 1930. — *Cristol, P.* et *A. Puech:* Bull. Soc. Sci. méd. et biol. Montpellier **7**, 48 (1924/25). — *Fissinger:* C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1211 (1930). — *Hahn, A.:* Biochem. Z. **121**, 262 (1921). — *Hülse, W.* u. *H. Strauß:* Z. exper. Med. **39**, 426 (1924). — *Klein* u. *Pribram:* Biochem. Z. **141**, 488 (1923). — *Kotschneff:* Pflügers Arch. **214**, 343 (1926). — *Martens, R.:* Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 1336 (1928). — *Sopp, J. W.:* Erg. inn. Med. **46** (1934).

Universitäts-Kinderklinik Budapest.

Über die entzündlichen Erkrankungen des Kreuz-Darmbeingelenkes.

Von

Dr. **Johann Petheö**, Oberarzt der Kinderabteilung

und

Dr. **Josef Kopári**, Oberarzt des Zentral-Röntgen-Laboratoriums des Komitatspitals in Miskolc.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Oktober 1937.)

Wie bekannt, entstehen Gelenkentzündungen aus verschiedenen Ursachen. Bei Besprechung der letzteren steht, welche Umstände auch obwalten mögen, die Infektion im Vordergrunde, und die häufigsten Entzündungsformen, welchen man begegnet, sind durch Infektion bedingt. Außerdem sind noch Gelenkentzündungen auf aseptischer, traumatischer, allergischer, neuropathischer Grundlage bekannt, auch solche die infolge einer Stoffwechselstörung entstehen. Wie die übrigen Gelenke kann auch das Kreuz-Darmbeingelenk (K.D.) an diesen entzündlichen Prozessen beteiligt sein, um so verwunderlicher ist es, daß infektiöse Entzündungen des K.D.-Gelenkes — ausgenommen Tuberkulose — ein so außerordentlich seltenes Vorkommnis in der Literatur sind. Es wird der luischen, gonorrhoischen, osteomyelitischen Veränderung des K.D.-Gelenkes in einigen Mitteilungen zwar Erwähnung getan, die Zahl solcher ist jedoch ganz gering. Über eine selbständig vorkommende, und zwar pyogene Erkrankung des K.D-Gelenkes aber wird im Schrifttum kaum berichtet. Einige Autoren befassen sich allerdings mit der Frage, gelangen aber nur zu unbestimmten Schlüssen und diese Daten des Schrifttums geben auch kein einheitliches, auf Grund genauer Beobachtung des Einzelfalles zusammengefaßtes Krankheitsbild. Nichtsdestoweniger ergibt, wie des weiteren beschrieben, die entzündliche Erkrankung des K.D.-Gelenkes ein ziemlich gut umschreibbares, im Kindesalter sogar ein so einheitliches und typisches Bild, daß die klinische Diagnose allein auf den Charakter der Krankheitserscheinungen gestützt, ohne besondere Schwierigkeit gestellt werden kann. In anderen Fällen dagegen kann das klinische Bild derart verwischt sein (Appendicitis, Cystitis, Lumbago usw.), daß die Sacroileitis ausschließlich nur röntgendiagnostisch ermittelt werden kann. Die Erscheinung, warum die Sacroileitis, von welcher wir mit vollem Recht behaupten können, sie gehöre nicht zu den allerseltensten Krankheitsbildern, nur eine so beschränkte, in einigen Mitteilungen vorkommende literarische Würdigung fand, läßt sich nicht leicht erklären. *Messel*[1], *Spitzy* und *Lange*[2], *Myron* und *Delmar*[3], *Smith-Petersen-Boston*[4] und *Darling*[5] streifen die Frage. Einige Jahre nachher weist *Glande de la Casa*[6] auf den Umstand hin, daß das klinische Bild

[1] *Messel:* Med. Welt **1931**, Nr 6. — [2] *Spitzy* u. *Lange:* Lehrbuch der Orthopädie. — [3] *Myron* and *Delmar:* Amer. J. Roentgenol. **1922**, Nr 1. — [4] *Smith-Petersen-Boston:* Amer. J. Roentgenol. **1924**, Nr 12. — [5] *Darling:* Radiology **1924**, No 12. — [6] *Glande de la Casa:* J. de Radiol. **1929**.

der Veränderungen des K.D.-Gelenkes ein noch nicht genügend beobachtetes Gebiet der Gelenkerkrankungen ist.

Im Zusammenhang mit Ischias befaßten sich in der letzten Zeit mehrere Autoren mit der Erklärung von Schmerzen in der Kreuzbeingegend. Es sei gleich hier bemerkt, daß die von uns beschriebene und beobachtete Erkrankung ihrem ganzen Bilde nach von der Ischias, Lumbago und dem durch Osteoarthritis der Kreuzbein-Wirbelsäulengegend *(Kienböck)* verschieden ist und mit diesen Veränderungen nicht in Zusammenhang gebracht werden kann.

Unsere Beobachtungen ließen sich, an Kindern und Erwachsenen gewonnen, in zwei Reihen ordnen, da die Erkrankungen der beiden Gruppen ganz abweichend voneinander sind und nur in gewissen gröberen Zügen Ähnlichkeit miteinander zeigen.

Wir verfolgen an der Kinderabteilung und im Zentral-Röntgenlaboratorium des Elisabeth-Komitatspitales die Beckenerkrankungen schon seit Jahren mit besonderer Aufmerksamkeit und zahlreiche Fälle von diesen Affektionen des K.D.-Gelenkes wurden von uns klinisch beobachtet, röntgenologisch, sowie mittels Laboratoriumsuntersuchungen genau untersucht. Im folgenden teile ich den Auszug der Krankheitsgeschichten der kindlichen Fälle mit.

1. S. I., 9jähriges Mädchen, vor 2 Monaten eine gonorrhoische Vulvovaginitis überstanden. Seit 5 Tagen mit bis 40° ansteigendem Fieber schwer krank, hat Schüttelfröste und fast unerträgliche, in die Kreuzbeingegend lokalisierte Schmerzen. Stehen, sitzen kann es nicht, die Schmerzen bestehen auch im Liegen und bei der geringsten Bewegung zieht es die Beine an. *Status praes.:* Das Kind, bei welchem die Untersuchung übrigens normalen Befund ergibt, hat einen sehr schmerzlichen Gesichtsausdruck; rote Wangen, glänzende Augen, rissige Lippen. Der Bauch ist im ganzen leicht aufgetrieben, sehr druckempfindlich. Die Gegend der Symphyse sowohl als auch die ödematöse und leicht gerötete Stelle über dem K.D.-Gelenk sind äußerst druckschmerzhaft. Linke Gesäßhälfte geschwellt, druckempfindlich, linkes Bein ist angezogen, das Knie wird leicht einwärts gerollt gehalten. Der Schenkelkopf ist im Gelenk frei beweglich. Extension, Abduktion sind beschränkt schmerzhaft, die Adduktion ist ungehemmt. Harn- und Stuhlentleerung sind von Schmerzen begleitet. Leukocytenzahl 46000; qualitative Auszählung: Neutro: 70%, Eo: 4%, Ly: 10%, kleine Ly: 16%. Cutanprobe nach *Pirquet* negativ. *Röntgenographischer Befund:* Gelenkspalte des linken K.D-Gelenkes ist erweitert, viel breiter als normal, seine Konturen sind unklar, sehr atrophisch. Im unteren Abschnitt des Gelenkes ist der Prozeß sowohl an der Gelenkfläche des Kreuz- wie auch besonders des Darmbeins deutlich. Die Punktion des Gelenkes ergibt dickflüssigen Eiter mit Staphylo- und Gonokokken. Die Patientin wurde operiert und war in 3 Wochen vollkommen geheilt.

2. B. J., 11 Monate altes Mädchen. Nach Angaben der Mutter ist der Hals des Kindes vor 3 Wochen geschwollen gewesen; davon geheilt, wurde es vor einer Woche wieder krank. Die Krankheit begann mit Schüttelfrost, seitdem besteht ständiges Fieber. Hohe Temperatur. Das Kind greift zum Bauch, ist unruhig, schreit viel. die Beine hält es angezogen, hat Krämpfe; es wird noch angelegt. *Status praes.*: Elender Säugling von mittlerer Entwicklung. Erschrockener Gesichtsausdruck: Schmerzäußerungen, gerötetes Gesicht, glänzende Augen, Nasenflügelatmen. Temperatur 40,6°. Haut, Lungen, Herz, Mund, Hals ohne Befund. Mäßig meteoristischer, doch gut durchtastbarer Bauch. Rechts ist ein, an der Beckenschaufel liegendes,

mit dieser lose zusammenhängendes bis zur Mittellinie des Bauches reichendes, resistentes Gebilde mit abgerundetem Rande und von der Größe einer Mannesfaust zu tasten. Beim Betasten heftige Schmerzäußerungen. Das Kind hält das rechte Bein angezogen, bei Streckung und Abduktion desselben, wobei das Mitgehen des Beckens beobachtet wird, schreit es schmerzhaft auf. Die Beugung des Oberschenkels ist unbehindert, Hüftgelenk beweglich. Das Knie wird leicht einwärts rotiert gehalten. Die Gegend des rechten Hüftgelenkes ist geschwollen, in der Höhe des K.D.-Gelenkes besteht druckschmerzhaftes, leichtes Ödem. Bei der Harn- und Stuhlentleerung schreit das Kind heftig auf. Leukocytenzahl: 62800. Qualitative Auszählung: Neutro: 60%, Baso: 1%, Eo: 4%, Jugend: 2%, Stab: 4%, große Ly: 24%, kleine Ly: 4%. Übergangsformen: 1%. Cutanprobe nach *Pirquet* negativ. Das Fieber ist kontinuierlich. Aus dem durch Punktion erhaltenen Eiter und dem Blut konnten Staphylokokken gezüchtet werden. Das Abschabungspräparat von der Brustwarze, die aus der gereinigten Warze abgespritzte Milch, als auch das Mundsekret des Säuglings erwiesen sich kulturell ebenfalls staphylokokkenhaltig. *Röntgenographischer Befund:* Die Gelenkspalte des K.D.-Gelenkes ist hauptsächlich in ihrem oberen Abschnitt erweitert, die Gelenkflächen des Darm- und Kreuzbeins sind unklar konturiert, atrophisch. In 5 Tagen gingen die Leukocyten auf 30000, in 2 Wochen auf 12000 zurück und unter Resorption des Abscesses bildeten sich die Symptome zurück; das Kind wurde geheilt entlassen.

3. D. I., 13jähriger Knabe. Seit 3 Wochen krank. Seine Krankheit, die mit Mandelentzündung begann und von geringem Fieber, Husten und Schnupfen begleitet wurde, ist grippenartig. Nach Abklingen dieser Symptome traten einige Tage später plötzlich hohes Fieber und Schüttelfrost auf, wonach das Fieber kontinuierlich blieb. Eine Woche später zeigte das Fieber Intermissionen. Gehen, stehen kann Patient nicht; beim Versuch aufzustehen, stürzt er zu Boden.

Sehr starke Schmerzen im Kreuz, mit dem Gefühl, der Knochen wolle „abreißen", die Wirbelsäule sich aber „ins Becken senken". Schmerzen im ganzen Bauch. Die Schmerzen erstreckten sich nachher auf Scrotum, Penis, oberes Drittel des Oberschenkels, auf die Symphyse und die Leistenbeuge. Diese Schmerzen waren manchmal besonders bei der Harn- und Stuhlentleerung unerträglich. *Status praes.:* Gut entwickelter kräftiger Knabe, kann nicht aufstehen. Als er aufzustehen versucht, gelingt ihm dies selbst bei stark nach vorn gebeugtem, gekrümmtem Oberkörper und gebeugten Knien nicht. Im Liegen zieht er das linke Bein an, hält das Knie ein wenig einwärts gerollt. Hinten ist am Kreuzbein in der Höhe des Gelenkes leichte Röte, Ödem und starke Druckempfindlichkeit feststellbar. Rachenorgane, Mund, Lunge ohne Befund. Bauch leicht aufgetrieben, druckempfindlich, links und über der Symphyse wird bei tiefer Palpation starker Schmerz angegeben. Das linke Bein ist bei Bewegung schmerzhaft, der Schenkelkopf im Gelenk frei beweglich. Bei Extension geht das Becken mit. Adduktion frei, Abduktion stößt auf starken Widerstand und ist sehr schmerzhaft. Leukocytenzahl: 29300. Qualitative Auszählung: Neutro 61%, Eo: 6%, Baso: 1%, kleine Ly: 12%, große Ly: 12%. Mono: 5%. *Pirquet*sche Probe negativ. *Röntgenographischer Befund:* Unteres Drittel des K.D.-Gelenkes frei klaffend; sonst keine Abweichung im Röntgenbilde. Die Punktion des Gelenkes ergibt Eiter. Aus Eiter und Blut keimen Staphylokokken aus. Nach 2 Wochen dauernder Behandlung geheilt entlassen. An einer 2 Monate später erfolgten Röntgenaufnahme ist am Rande der Sacroiliacalgelenkfläche des linken Darmbeins eine etwa 1 cm lange, 3 mm breite, periostale Auflagerung feststellbar. Unterer Abschnitt des Gelenkes noch ein wenig breiter als normal. Dieser Befund wird einige Monate später vollkomen vermißt. Der Kranke war restlos geheilt.

4. K. J., 9jähriger Knabe. Er wird mit der Beschwerde zur Untersuchung gebracht, es bestehe seit 7 Tagen eine Schmerzhaftigkeit der Kreuzgegend, gehen könne er nicht, hat hohes Fieber, linkes Bein wird angezogen gehalten. Klagt über Schwierigkeiten bei der Harn- und Stuhlentleerung, Penis schmerzhaft. Vor

2 Wochen leichte Influenza mit Mandelschmerzen überstanden. *Status praes.:* Gut entwickelter und ernährter Knabe, kann weder stehen noch gehen. Beim Versuch sich aufzurichten spürt er heftige Schmerzen in der Kreuzgegend, so daß er zu Boden stürzt. Im Liegen hält er die Beine, besonders das linke, angezogen, einwärts rotiert und abduziert. Passive Bewegung, besonders Streckung und Abziehung des linken Beines löst Schmerzen aus, deren Punctum maximum in der Kreuzgegend liegt. Im Unterbauch Druckschmerzhaftigkeit. Heftige Schmerzen im Penis bei der Miktion. Ödem und Druckschmerz in der Höhe des K.D.-Gelenkes. Übrige Organe ohne Befund. Temperatur zwischen 39—40°. Leukocytenzahl: 47900. Qualitative Auszählung: Segm. 66%, Stab: 6%, kleine Ly: 20%, große Ly: 4%, Eo: 2%, Baso: 2%. Punktion ergibt Eiter, aus welchem wie auch aus dem Blute Staphylokokken gezüchtet werden können. Cutanprobe nach *Pirquet* negativ. *Röntgenographischer Befund:* Der Gelenkspalt des linken K.D.-Gelenkes ist besonders in seinem oberen Abschnitt breiter als normal. Kontur ein wenig uneben, unklar. Eingang des kleinen Beckens deformiert. Es besteht Asymmetrie durch geringe Verlagerung des Kreuzbeins nach rechts. Nach einer Behandlungsdauer von 6 Wochen sind die Symptome zurückgegangen. Die kontrollierende Röntgenaufnahme zeigt normale Verhältnisse. Geheilt entlassen.

5. T. B., 6jähriger Knabe. Seit 4 Tagen bestehendes Fieber bei der Einlieferung. Beginn mit Schüttelfrösten. Heftige Schmerzen in der Kreuzgegend, kann weder stehen noch gehen. Schmerzen bei der Harn- und Stuhlentleerung. Kräftiger, gut entwickelter Patient mit gesunden Lungen und Herz, subakuter Tonsillitis; Harn ohne Befund. Bauch druckempfindlich, schneidende Schmerzen, besonders im linken Hypogastrium. Linkes K.D.-Gelenk druckempfindlich, linkes Bein wird medialwärts gehalten und angezogen, Knie mäßig einwärts rotiert. Bei der schmerzhaften Abduktion und Extension geht das Becken mit. Adduktion unbehindert. Schenkelkopf frei beweglich im Hüftgelenk. Leukocytenzahl 14000. Qualitativ ist leichte Rechtsverschiebung feststellbar. *Pirquet*sche Probe negativ. Sämtliche röntgenologische Untersuchungen ergebnislos. Nach einer Bettruhe von 2 Wochen vollkommen geheilt.

6. K. Cs., 9jähriges Mädchen. Seit 2 Wochen krank. Die Krankheit begann mit Hüftenschmerzen. Gehen, stehen kann das Kind nicht, es besteht hohes Fieber. Das Mädchen von mittlerer Entwicklung, bei welchem interne Veränderungen nicht nachweisbar sind, hält das rechte Bein angezogen, gibt bei Streckung heftige Schmerzen an; Schenkelkopf frei beweglich, Adduktion unbehindert. Bauch leicht vorgewölbt. Cöcalgegend druckschmerzhaft. Hinten in der Höhe des rechten K.D.-Gelenkes eine gerötete Schwellung von der Größe eines kindlichen Handtellers, in deren Mitte ein fluktuierender Absceß von der Größe eines kleinen Apfels sitzt. *Pirquet*sche Probe negativ. Leukocytenzahl 38000. Qualitatives Blutbild stark nach rechts verschoben. *Röntgenographischer Befund:* Obere Ecke des rechten K.D.-Gelenkes erweitert und die ohrförmige Fläche des Kreuzbeins mäßig atrophisch.

Aus dem operativ entfernten Eiter als auch aus dem Blut und Rachensekret konnten Staphylokokken gezüchtet werden. Heilung in 3 Wochen; nachherige Röntgenaufnahme zeigt keine Veränderung.

7. L. E., 16 Monate alter Säugling. Seit ungefähr 3 Wochen krank. Krankheitsbeginn mit Schüttelfrösten; seitdem besteht hohes intermittierendes Fieber. Rechtes Bein wird ständig angezogen gehalten und seit einer Woche besteht starke Schwellung und Schmerz der rechten Gesäßhälfte. Das schwach entwickelte und genährte Mädchen weist keine interne Organveränderungen auf. Rechtes Bein wird angezogen und einwärts rotiert gehalten, Streckung nur beschränkt ausführbar. Die rechte Gesäßhälfte ist in ihrer ganzen Ausdehnung geschwollen, druckempfindlich. Punctum maximum in der Höhe des K.D.-Gelenkes. Haut unverändert, Fluktuation in der Tiefe nachweisbar. *Pirquet*sche Probe negativ. Leukocytenzahl 38000. Ausgesprochene Leukocytose, rechts verschobenes Blutbild. *Röntgenbefund:* Gelenkspalte des rechten K.D.-Gelenkes erweitert, ihre

Konturen sind uneben, unklar. Die Punktion befördert dickflüssigen Eiter, aus dessen Kulturen Staphylokokken auskeimen. Blutkulturen blieben steril. Das Rachensekret ergibt gemischte Strepto- und Staphylokokkenkolonien. Operation. Nach 6 Wochen vollkommen geheilt, auch röntgenologisch ohne Befund entlassen.

8. H. E., 11jähriges Mädchen, wurde mit der Anamnese eingeliefert, seine Krankheit habe mit Schüttelfrost begonnen. Es stürzte zu Boden und seitdem besteht Unfähigkeit zu gehen und zu stehen; infolge hochgradiger Druckempfindlichkeit der Beine wurde es wegen Verdachtes auf Poliomyelitis ins Epidemiespital eingeliefert. Beim recht gut entwickelten und genährten Mädchen können Organveränderungen nicht nachgewiesen werden. Patientin hält beide Beine angezogen, Knie einwärts rotiert. Gegen Berührung heftiger Protest. Streckung sehr schmerzhaft. Auch gegen Ab- und Adduktion wehrt sich das Kind. Über beiden K.D.-Gelenken werden schneidende Schmerzen angegeben. Bauch diffus druckempfindlich. Patientin klagt über krampfartige Schmerzen bei der Stuhlentleerung. Leukocytenzahl 30000, Blutbild nach rechts verschoben. *Röntgenbefund:* Die Gelenkspalten beider, besonders aber des rechten K.D.-Gelenkes sind erweitert. Das Kulturverfahren ergibt Rachensekret, im Blut Staphylo- und Streptokokkenkolonien. Nach 2 Wochen andauernder Bettruhe beruhigen sich die Erscheinungen und das Kind wird einige Wochen später vollkommen geheilt entlassen.

9. M. A., 8jähriges Mädchen wird mit der Beschwerde, es könne seit einem Sturz zu Boden nicht gehen, eingeliefert. Es hat große Schmerzen in der Sacralgegend. Wurde mit der Diagnose Ischias behandelt. Bei der gut entwickelten Patientin bestehen seitens der inneren Organe keine Veränderungen; das rechte Bein hält sie aber angezogen, dasselbe ist druckempfindlich. In der Höhe des K.D.-Gelenkes besteht lebhafter Schmerz. Beschwerden bei der Harn- und Stuhlentleerung. Druckempfindlichkeit des Bauches in der Cöcalgegend. *Pirquet*sche Probe negativ. Leukocytenzahl: 10000. Mäßig rechtsverschobenes qualitatives Blutbild. *Röntgenographischer Befund:* Freier Wurmfortsatz. Keine Veränderungen in den K.D.-Gelenken. Hüftgelenke frei. Züchtungsversuch aus Blut und Rachensekret ergebnislos. Nach 2 Wochen Bettruhe vollkommen geheilt.

10. Gy. B., 11jähriger Knabe. Vor 2 Wochen Mandelentzündung, vor 4 Tagen plötzlich eintretendes hohes Fieber. Im Anfalle eines Schüttelfrostes stürzt er zu Boden; seit dieser Zeit ist der Kranke unfähig sich zu bewegen, liegt beständig. Die Schmerzen sind nicht dauernd, bestehen nur einige Minuten, sind aber manchmal unerträglich. Unfähigkeit zu stehen und zu gehen, beim Versuch aufzustehen stürzt der Knabe zu Boden. Er hat Bauch- und Kreuzschmerzen. Die Harn- und Stuhlentleerung ist mit lebhaften, schneidenden Schmerzen verbunden. Seitens der inneren Organe sind keine Veränderungen nachzuweisen. Der Patient hält beide Beine angezogen, die Knie sind aneinander gepreßt. Streckung, Abduktion sind schmerzhaft. Adduktion unbehindert, Schenkelköpfe frei beweglich. Beiderseits ist die Umgebung der K.D.-Gelenke druckempfindlich, mäßig ödematös. Leukocytenzahl 28000. — Rechts verschobenes Blutbild, *Pirquet*sche Probe negativ. *Röntgenographischer Befund:* Die Gelenkspalten der K.D.-Gelenke beiderseits breiter als normal. Aus Blut und Rachensekret angelegte Kulturen bleiben ergebnislos. Nach 2 Wochen Bettruhe geheilt entlassen.

11. R. L., 13jähriger Knabe. Er erhielt 2 Wochen vor seiner Spitalaufnahme einen Gipsverband, da die Diagnose der Hüftgelenktuberkulose gestellt wurde. 3 Tage vorher erkrankte er mit Schüttelfrost; seitdem hat er hohes Fieber, beklagt sich über heftige Schmerzen in der Kreuzbeingegend. Er hat deutliche Miktionsbeschwerden und infolge Schmerzen hält er den Stuhl zurück. Nach Abnahme des Gipsverbandes ergibt die Untersuchung eine bis zum Kreuzbein reichende ödematöse Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der ganzen rechten Hüftgelenkgegend. Das angezogen gehaltene Bein kann im Gelenk frei bewegt werden. Leukocytenzahl 24000. Rechts verschobenes Blutbild. *Pirquet*sche Probe negativ. *Röntgenographischer Befund:* Freie Hüftgelenke. Die Gelenkspalte des rechten K.D.-Gelenkes

ist im ganzen, hauptsächlich aber im oberen Abschnitt stark erweitert. Operation. In 3 Wochen vollkommene Heilung.

12. F. P., 12jähriger Knabe. Seit 2 Wochen krank. Das Bein kann er nicht bewegen, hat das Gefühl zu Boden zu stürzen. In der ganzen Zeit besteht hohes Fieber, welches durch Schüttelfrost eingeleitet wurde. Er hat Miktionsbeschwerden. Beim sonst gesunden Knaben ist in der rechten Bauchhälfte ein am Psoas liegender mannesfaustgroßer Abceß zu tasten. Das gleichseitige K.D.-Gelenk zeigt deutlich Druckempfindlichkeit, seine Umgebung ist ödematös. Der Patient hält das rechte Bein angezogen. Adduktion unbehindert. Abduktion und Extension sind beschränkt und schmerzhaft. Leukocytenzahl: 42000. *Pirquet*sche Probe negativ. *Röntgenbefund:* Rechtes Hüftgelenk und seine Umgebung zeigt keine Veränderung. Die Gelenkspalte des K.D.-Gelenkes ist mächtig erweitert; ihre Breite beträgt durchwegs 0,5 cm. Operation. Im dickflüssigen Eiter, wie auch im Blut lassen sich kulturell Streptokokken nachweisen. Röntgenographisch läßt sich der Rückgang des Prozesses innerhalb 3 Wochen nachweisen. Geheilt entlassen.

Diese verschiedenen typischen Symptomenkomplexe sind durch die Lage, Funktion und Individualität des Gelenkes bedingt. Das K.D.-Gelenk ist ein einfaches, straffes Gelenk, eine Amphiarthrose, die fast jede Bewegung ausschließt. Die Gelenkflächen werden durch die gleich großen, mit Knorpel bekleideten, aber unebenen ohrförmigen Flächen der beiden Knochen gebildet. Indem die Gelenkflächen, Ebenen, die Gelenkkapsel und -bänder sehr straff sind, können im Gelenk nur geringe Seiten- und Drehbewegungen erfolgen.

Die vorliegenden Fälle lassen das nachweisbare Vorwiegen der Prozesse im K.D.-Gelenk erkennen. Wenn man auf Grund von 12 Fällen die typischen Zeichen und die Charakteristika der Krankheit zusammenstellt, gewinnt man das folgende Erfahrungsgut. Die deutlichste Disposition zur Krankheit weisen die in der sogenannten Präpubertätsperiode stehenden Kinder, also solche von 8—12 Jahren, auf. In unserem Material entfielen nur 2 Fälle auf das Säuglingsalter; der eine Patient war 11, der andere 16 Monate alt. Knaben und Mädchen waren in gleicher Zahl befallen, unter den disponierenden Momenten fällt also dem Geschlecht keine besondere Bedeutung zu. Es war die Beobachtung zu machen, daß sämtliche Patienten gut entwickelte, kräftige, zum mindesten keine schlecht ernährten, elenden, an chronischer Krankheit leidende Kinder waren, bei welchen Tuberkulose nicht nachweisbar war. Die Cutanprobe nach *Pirquet* fiel in sämtlichen Fällen negativ aus. Die Prozesse im K.D.-Gelenk sind im Kindesalter durch akuten, kurzen Verlauf ausgezeichnet und tragen entweder serösen oder eitrigen Charakter. Chronische Formen kamen weder klinisch, noch röntgenologisch zur Beobachtung. Wir sahen zwar 1—2 subakute Fälle, bei diesen konnte jedoch in der Anamnese auch ein akutes Stadium nachgewiesen werden. Unter den eitrigen Prozessen des Kindesalters gingen 2 mit Abceßbildung in der Bauchhöhle einher, beide konnten mittels Punktion geheilt werden. Bei weiteren 5, eitrige Einschmelzung zeigenden Fällen erfolgte Abceßbildung außerhalb des Bauches. In sämtlichen 5 Fällen mußte zur Aufschließung der sich senkenden Eitermengen, zwischen den Gesäß-

und Oberschenkelmuskeln präparativ vorgedrungen werden. Die serösen Entzündungen zeigen einen rascheren, mit viel leichteren klinischen Symptomen einhergehenden Verlauf als die vereiternden Prozesse, auch machen sie nicht den Eindruck einer so schweren Krankheit als diese. Selbst der Gesichtsausdruck dieser Kranken ist, im Gegensatz zu jenem bei eitrigen Prozessen, ein anderer, nicht auf eine schwere Krankheit hinweisender. Das Mienenspiel der an einer eitrigen Entzündung Leidenden ist schreckhaft, verrät große Schmerzen. Der Zustand hat Ähnlichkeit einesteils mit dem Anfangsstadium der akuten Poliomyelitis: es besteht Furcht, Angst vor jeder Bewegung, Hyperästhesie, anderenteils mit dem geröteten, durch glänzende Augen auffallenden Gesicht der Pneumoniekranken, wozu sich oft Nasenflügelatmen gesellt. Das Kind kann weder gehen noch stehen. Wenn wir es mit großen Schwierigkeiten auf die Beine zu stellen versuchen, so stellt es sich auf die Zehenspitzen und mit gebeugten, aneinandergepreßten Knien, stark gekrümmtem, steifem, nach vorne geneigtem Rumpf, rückwärts ausladender Hüfte, sucht es sich anklammernd und schreiend einen Stützpunkt und verrät große Schmerzen. Diese Haltung kann nur für einige Sekunden eingenommen werden, bei Loslassung stürzt der Patient zusammen. Er hat das Gefühl, daß sein Kreuz „abreißen", die Wirbelsäule „in das Becken gleiten wird". Die Entzündung an den Haftstellen der Gelenkbänder bedingt die Verminderung der Tragfähigkeit und den vollständigen Verlust des Gefühls der Sicherheit; die Auswirkung dieser Störungen ist die typische Beschwerde und das Krankheitsbild. Gehen können die Kranken überhaupt nicht, trotz der Unversehrtheit der Hüftgelenke. Selbst im Liegen ist eine gewisse Steifheit des Körpers feststellbar und schon die Bewegung des Oberkörpers löst unangenehme schmerzhafte Empfindungen aus. Sogar gegen die Verschiebung der Decke wehrt sich der Kranke ängstlich. Die Kinder halten das kranke Bein angezogen und ein wenig einwärts rotiert, liegen an der gesunden Seite, oft unterstützen sie das Knie mit den Händen, dieses gleichsam fixierend. Bei beiderseitigen Erkrankungen liegen die Kranken am Rücken, pressen die Knie bei angezogenen Beinen fest aneinander, durch diese Haltung die fehlenden Stützpunkte ersetzend. Der Schenkelkopf scheint ein wenig seitlich im Hüftgelenk abgerückt zu sein. Es kann eine diffuse Druckempfindlichkeit des Bauches bestehen; meistens ist dieser aufgetrieben, oft besteht Bauchdeckenspannung an der Seite des Prozesses, mit starker Druckempfindlichkeit bei tiefer Palpation. Unterbauch und Umgebung der Symphyse sind immer druckempfindlich. Die Cöcalgegend ist fast in jedem Falle, selbst bei linksseitigen Prozessen druckschmerzhaft. In manchen Fällen besteht ein Punctum maximum der Druckempfindlichkeit über der Niere. Bei Knaben bestehen im akuten Stadium der Erkrankung fast immer Miktionsbeschwerden, deutliche Schmerzen im Glied; Beschwerden bei der Harnentleerung sind bei Mädchen selten, eher treten solche bei der Stuhlentleerung auf, letztere bestehen oft auch bei Knaben. An der

erkrankten Seite kommen, in das obere Drittel des Femurs ausstrahlende Schmerzen ebenfalls zur Beobachtung. Die Erklärung für letztere liegt in den anatomischen Verhältnissen, welche die Einbeziehung des in der Nähe des Gelenkes verlaufenden N. genitofemoralis und seines Zweiges des N. spermaticus in den entzündlichen Prozeß, eventuell hierdurch bedingte Druckerscheinungen ermöglichen. Die straffe, fast entzündliche Beschaffenheit des oberen Drittels des Oberschenkels, die erhöhte Druckempfindlichkeit seiner Haut findet eine ähnliche Erklärung, indem man diese durch den Druck auf die Wurzeln des N. pudendus, den Nn. femoralis, obturatorius, cutaneus femoris begründet. Läßt die Heftigkeit des Prozesses nach, schwinden auch diese Erscheinungen, daher keine tiefgreifenderen Veränderungen im Nervensystem vor sich gehen. Bei beiderseitiger Erkrankung kann der Patient weder am Bauch liegen, noch eine Wendung machen. Selbst bei einem einseitigen Prozeß ist ein Umwendungsversuch mit heftigen Schmerzen verbunden. Bei einem Kinde meldeten sich ohne jede äußere Einwirkung, selbst in völliger Ruhe derart heftige krampfhafte nur kurze Zeit dauernde, fast sporadisch auftretende Schmerzen, daß wir es unter Morphinwirkung zu halten genötigt waren.

Das entsprechende Hautgebiet über dem erkrankten Gelenk ist druckempfindlich. In 6 Fällen sahen wir leichte Röte und Ödem. In 2 Fällen beförderte die Punktion Eiter. Die Rollbewegung des Femurs der kranken Seite ist unbehindert. Bei Extension geht das Becken mit und besteht schmerzhafter Widerstand. Die Adduktion ist dagegen unbehindert, die Abduktion schmerzhaft, beschränkt.

Die akute Erkrankung beginnt mit Schüttelfrösten, dann wird das Fieber kontinuierlich und verharrt in gleicher Höhe 6—8 Tage. In manchen Fällen kehrt das Fieber unter vorangehendem leichtem Frösteln zurück und nimmt eher intermittierenden Charakter an. In solchen Fällen besteht die Wahrscheinlichkeit einer Absceßbildung. Der Puls entspricht dem Fieber, dem eitrigen Prozeß. Besondere Abweichungen, auch seitens des Herzens, der Lungen, der Leber und der Milz wurden nicht wahrgenommen. Das Blutbild gestaltet sich dem Charakter der Krankheit entsprechend. Die Leukocytenzahl ist sehr hoch; in unseren Fällen betrug sie 62000—28000. In einigen Tagen geht aber diese Zahl auf die Hälfte, ein Drittel zurück. Der Beginn der Entzündung im K.D.-Gelenk ist immer durch hohe Leukocytenzahl angezeigt. Selbst bei den serösen Prozessen zeigt sich eine gewisse Erhöhung ihrer Zahl. Im qualitativen Blutbild ist Rechtsverschiebung feststellbar. Eosinophilie besteht fast immer. Die Blutkulturen ergaben in 7 Fällen Staphylokokkenkolonien; 2mal Strepto- und Staphylokokkenkolonien, 1mal Strepto- und Gonokokkenkolonien gemischt. Die Züchtungsergebnisse aus dem Eiter waren mit jenen des Blutes in jedem Falle übereinstimmend. In den Kulturen aus Rachen- und Mundsekret keimten ebenfalls Staphylo- und Streptokokken aus.

Diagnose. In den meisten Fällen ist diese durch die ziemlich genau durchführbare klinische Abgrenzung allein, stellbar. Die Symptome sind so eindrucksvoll, daß — denkt man nur an die Entzündungen des K.D.-Gelenkes — die eingehende klinische Untersuchung und die Beobachtung auch ohne Zuhilfenahme des Röntgenverfahrens zur Diagnose genügen. Es gibt aber Fälle, in welchen die Stellung der Diagnose ausschließlich mittels der röntgenographischen Methode möglich ist; in manchen sehr schwierigen Fällen dagegen ist die Entscheidung nur nach wiederholten Röntgenaufnahmen und durch längere Zeit andauernder, eingehender Beobachtung zu treffen. Die meisten Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung bietet die Differenzierung von anderen, in der Umgebung des Gelenkes sich abspielenden Krankheiten. Durch die Produktion ähnlicher Symptomenkomplexe kann in akuten Fällen eine Appendicitis vorgetäuscht werden. In diesen Fällen werden unsere Annahmen innerhalb eines Tages durch die Röntgendiagnose des Wurmfortsatzes und durch das klinische Bild unbedingt berichtigt. Die akuten tuberkulösen Hüftgelenkentzündungen schaffen eine schwere Lage. Bei diesen aber ist niemals ein einzelnes Gelenk ergriffen und in einigen Tagen bildet sich ein so typisches Bild aus, welches nicht zu verwechseln ist. Die tuberkulöse Hüftgelenkentzündung ist eine langsam beginnende Krankheit, deren Diagnose durch das typische Verhalten des Schenkelkopfes entschieden wird. Größere Schwierigkeiten bietet schon die Unterscheidung zwischen beginnendem Senkungsabsceß des Psoas und einem Prozeß des K.D.-Gelenkes. Der Schenkelkopf ist auch in diesen Fällen frei beweglich, es können Fieber, akuter Charakter, bestehen — die *Pirquet*sche Probe aber und eine Röntgenaufnahme klären die Situation. Das Anfangsstadium der Poliomyelitis muß manchmal auch in Erwägung gezogen werden. Die rasch eintretenden Lähmungen entscheiden bald die Frage. Große Schwierigkeiten bietet eine beginnende Osteomyelitis mit ihrer hohen Leukocytenzahl, hochgradiger Druckempfindlichkeit, hier kommt uns aber die Röntgenaufnahme zu Hilfe. Die Erwägung einer Polyarthritis kann auch Unsicherheit der Diagnose schaffen, in diesen Fällen werden aber andere Gelenke auch miterkranken.

Ätiologie. Die Ätiologie der K.D.-Gelenkprozesse ist nicht restlos geklärt. Aus der großen Zahl unserer Fälle und Untersuchungen können jedoch folgende Erfahrungsschlüsse abgeleitet werden. Die Krankheit ist eine selbständige Erkrankung der Gelenke, die akut und subakut verlaufen kann. Sie kann selbständig beginnen, wie eine genuine Pneumonie oder Polyarthritis, kann aber auch den Verlauf einer, durch Herdinfektion entstandenen selbständigen Krankheit zeigen. Jedenfalls stellen sich diese Krankheitserscheinungen mit Fieber, Schüttelfrost ein und der fieberhafte Verlauf läßt die Folgerung zu, daß diese Erkrankungen des K.D.-Gelenkes infektiösen Ursprungs sind. An diesen Infektionen sind nach den Erfahrungen der zahlreichen Untersuchungen und dem Verlaufscharakter der Krankheit zu schließen, hauptsächlich Staphylokokken

beteiligt. Es ist anzunehmen, daß auch andere Mikroorganismen als Erreger in das Gelenk gelangen können, der Nachweis solcher jedoch ist bisher nur in 2 Fällen gelungen. Es besteht also die Möglichkeit zu gemischten Infektionen. Die Staphylokokken sind unter auch normalen Verhältnissen an Haut, unter den Nägeln, an den Mandeln, im Magen-Darmkanal, an der Oberfläche und in den Ausführungsgängen der Brustwarzen stillender Frauen auffindbar und nachweisbar. Wären dieselben nicht avirulent oder von abgeschwächter Virulenz, bestünden zahlreiche Anlässe zur Infektion. In diesem Zustande können sie monate-, selbst jahrelang im Organismus leben und daselbst, umgeben von Granulationsgewebe, chronische Entzündungen, an Knochen, Gelenken und deren Umgebung atrophisierende Prozesse unterhalten. Diese Entzündungsherde können bei irgendeiner Abschwächung des Organismus (Influenza, Tonsillitis), wenn diesem andere frische Mikroorganismen, eventuell Toxinmassen zugeführt werden, aufflammen. Die Umgebung der K.D.-Gelenke bietet infolge ihrer schwächeren, sozusagen stockenden Blutversorgung günstige Bedingungen zum Haften und zur Ansiedlung der Staphylokokken, zur Entfaltung ihrer, subakute Entzündungen hervorrufenden Funktionen. Der Blutstrom kann dieselben auch rasch in die Gelenke befördern, akute Entzündungen auslösen. Die hämatogene Infektion ist besonders im Kindesalter häufig. Bei Säuglingen zum Beispiel ist eine sehr rasche Verbreitung der Kokken möglich, wenn sie von der Brustwarze der Mutter in den Mund gelangen (häufige Fälle von Staphylokokkensepsis, über die Mandeln, im Wege des Blutstromes).

Es bestehen mehrere Infektionsmöglichkeiten:

1. Das infektiöse Agens gelangt mit dem Blutstrom direkt in das K.D.-Gelenk und bedingt eine mit Schüttelfrost beginnende akute Erkrankung aus voller Gesundheit (ähnlich einer Pneumonie).

2. Nach einer als Herdinfektion verlaufenden Tonsillitis gelangen die Staphylokokken mit dem Blutstrom zum Gelenk. Bei dieser Form kann die vorangehende Krankheit manchmal leichten Verlauf aufweisen, die Gelenkerkrankung dagegen mit Schüttelfrösten akut beginnen.

3. Ähnlich dem vorher Genannten verlaufen die Fälle nach Influenza, die ebenfalls auf dem Blutwege entstanden, durch akuten Beginn gekennzeichnet sind, leicht mit tuberkulösen Prozessen verwechselt werden können und in einigen Wochen spontan heilen. Das sind jene Fälle, die mit der Diagnose der tuberkulösen Coxitis einen Gipsverband angelegt bekommen und die als in einigen Wochen geheilt verzeichnet werden.

4. Staphylokokkenmassen besiedeln die Umgebung des Gelenkes, wo sie während ihres langen Aufenthaltes gewisse Knochenprozesse setzen und unter der Einwirkung von in ihrer Umgebung abklingenden eitrigen Entzündungen (Pyelitis, Vulvovaginitis usw.) bzw. den auf dem Lymph- oder Blutwege dorthin gelangenden Toxinmassen eine Virulenzsteigerung erfahren und sehr akute Entzündungen, Eiterungen, Abscesse produzieren.

5. Chronische periartikuläre Prozesse gewissen Grades, die außer Schmerzhaftigkeit keine besonderen Symptome aufweisen, treten nach einem Trauma meistens ins akute Stadium.

Nach unseren Erfahrungen scheint die Konstitution für die kindlichen Prozesse von keiner nennenswerten Bedeutung zu sein.

Abb. 1. Erweiterte Gelenkspalte und schon kleingradige, sklerotisch-osteophitische Bildung am Rande der Os ilei.

Prognose. Die Krankheit ist im Kindesalter gutartig, selbst die operierten Fälle heilen in kurzer Zeit restlos aus. Nach 1—2 Jahren kontrollierte Fälle fanden wir sowohl klinisch als röntgenologisch vollkommen gesund. Die Kinder äußerten nicht die geringsten Beschwerden, sie waren im Gehen, Laufen, in Sportübungen ganz unbehindert. Die Entwicklung des Organismus erlitt keine Schädigung. Diese Feststellungen haben auch für die serösen Prozesse Gültigkeit. Chronische Prozesse kamen nicht zur Beobachtung. Diese guten Ergebnisse können durch die bessere Restitutionsfähigkeit, die günstigeren Blutversorgungsverhältnisse, der größeren Elastizität der Gewebe des kindlichen Alters erklärt werden.

Die Abbildungen 1 und 2 illustrieren die abwechslungsvolle Röntgenmorphologie der Fälle zur Genüge. Diese wird durch die hauptsächlich im frühen Kindesalter normal vorkommenden anatomischen Variationen, beim Erwachsenen jedoch durch verschiedene Entwicklungsanomalien bedingt. Die Erweiterung der Gelenkspalte des K.D.-Gelenkes

Abb. 2 Assymmetrisch stark erweiterte rechte Gelenkspalte besonders in ihrem oberen Abschnitt verbreitert. Os sacrum ist auf der rechten Seite heruntergesunken. Diffusse Atrophie am oberen Drittel des rechten Os sacrum.

in ihrem oberen, häufiger aber in ihrem unteren Drittel, ist bei ganz jungen Kindern, hauptsächlich bei Säuglingen vorherrschend, mit einer geringen Atrophie der Ränder des Kreuz- und Darmbeins vergesellschaftet. Die Ursache hievon ist eine, dem Drucke des Exsudates oder Eiters innerhalb gewisser Grenzen Genüge leistende Erweiterungsfähigkeit des K.D.-Gelenkes junger Kinder. Die hiedurch gesetzte hohe Spannung löst die, bei Kindern manchmal mit großer Heftigkeit auftretenden Schmerzen, hochgradige Bewegungshemmung und in fast jedem Falle zu beobachtenden Schmerzen bei der Harn- und Stuhlentleerung aus. Überhaupt ist die Beurteilung des Röntgenogramms als auch die des

Prozesses im Kindesalter mit größeren Schwierigkeiten verbunden. Die fiebernden und meistens an heftigen Schmerzen leidenden Kinder sind bei der Untersuchung sehr schwer zu behandeln. Ein weiteres Hindernis bedeutet die Unmöglichkeit, die Kinder wegen der geschwellten Gesäßmuskulatur oder des Abscesses in eine gestreckte Lage zu bringen, infolgedessen die Beckenaufnahme, selbst bei der größten Vorsicht ein asymmetrisches Bild ergeben wird, dessen positive Deutung äußerst schwierig oder überhaupt unmöglich ist.

Die Anatomie des K.D.-Gelenkes zeigt schon unter normalen Verhältnissen wesentliche Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Für die untersuchungstechnischen Schwierigkeiten, vor welche der Röntgenologe gestellt wird, ist das ziemlich rege Interesse bezeichnend, mit welcher die Fachliteratur der letzten Zeiten sich der Röntgenologie der Sacralregion von diesem Gesichtspunkte annimmt. Es ist nicht der Zweck dieser Arbeit, die angeführten Fragen des Näheren zu erörtern, einige uns gegenwärtige Verhältnisse müssen jedoch angeführt werden. Das K.D.-Gelenk klafft im ersten Lebensjahr noch stark, die Gelenkflächen divergieren in einem nach unten offenen Winkel. Vom 4. Lebensjahr an stehen die Gelenkflächen parallel zueinander, um im späteren Alter einen nach oben offenen Winkel zu bilden. Danach ist die Röntgendiagnose des frühen Kindesalters schwierig, sogar eventuell unmöglich. Wichtig ist auch das Verhalten der vorderen und hinteren Gelenkflächen, die sich bis zum 8. Jahr in Anteroposterioraufnahmen vollkommen decken und sich erst zwischen dem 8.—10. Lebensjahr voneinander abheben. Geschlechtsunterschiede beginnen schon im 11. Lebensjahre aufzutreten und offenbaren sich in der Verbreiterung der vorderen Gelenkkontur. Zu dieser Zeit tritt auch eine allmählich immer schärfer werdende Zeichnung der hinteren Gelenkkontur auf. Geringere Asymmetrien sind häufig.

Selbst in der Kenntnis der Röntgenanatomie der Sacralregion können wir die an den Bildern festgehaltenen Zustände mit Sicherheit pathologisch nennen. Die asymmetrischen Gelenkerweiterungen solchen Grades, die hier vorgeführt sind, haben sicher pathognomonische Bedeutung, abgesehen von der bei unseren Fällen bestehenden vollkommenen Kongruenz zwischen klinischem Verlauf und Röntgenogrammen.

Therapie. Nach gestellter Diagnose ist diese ziemlich einfach und leicht. Die serösen Entzündungen heilen von selbst bei Bettruhe und Prießnitzumschlägen. Wenn sich bei den eitrigen Prozessen Absceßbildung einstellt, werden diese durch Punktion entleert oder bei größerer Ausdehnung operativ eröffnet; in jedem Falle tritt glatte Heilung ein. Infolge ihrer entschiedenen Gutartigkeit erfordert die Krankheit weder interne Medikation noch Injektionen.

Komitatspital Miskolc.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. *de Rudder*].)

Das Elektrokardiogramm des gesunden Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglings.

Von

Erich Engel, Frankfurt a. M.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. November 1937.)

Die Elektrokardiographie gehört schon längst zum diagnostischen Rüstzeug der Erwachsenenmedizin, und recht zahlreich sind die Veröffentlichungen über Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet. Weit seltener sind die Mitteilungen über das kindliche Elektrokardiogramm (Ekg). Dabei finden sich in der Literatur manche Unstimmigkeiten. Ziel dieser Arbeit war, an Hand eines größeren Materials zu überprüfen, wie das Ekg des gesunden Neugeborenen und Säuglings gestaltet ist, welche Entwicklungstendenzen in den einzelnen Lebensaltern zu erkennen sind und wie es sich zu dem des Frühgeborenen verhält.

A. Allgemeiner Teil.

Meine Untersuchungen wurden teils mit dem Apparat der Firma Heller & Co., teils mit dem der Siemens-Werke ausgeführt. Ein Unterschied im Ablauf der Kurven oder in der Empfindlichkeit konnte nicht festgestellt werden.

Die verwendeten *Elektroden* waren aus Silber und von einer Größe von 5×15 cm. Für die Befestigung an den Extremitäten wurden Leinentücher gewählt, die vorher in warme Kochsalzlösung getaucht waren; in diese Tücher wurden die Elektroden eingeschlagen und unter Vermeidung der direkten Berührung von Haut und Metall angewickelt. Die Ableitung erfolgte am liegenden Kind.

Bei der *Auswertung* der Ekg habe ich die zeitlichen Abstände der einzelnen Zacken voneinander und deren Dauer und Höhe gemessen. Ferner prüfte ich sämtliche Ausschläge darauf, ob ihre Verlaufsform und Gestalt von dem für das Erwachsenen-Ekg gültigen Durchschnitt abwichen.

Allen *Höhenangaben* liegt die Eichung: 1 mV Gleichspannung = 10 mm Ausschlag zugrunde. In den Abbildungen ist die Zeitschreibung am oberen Rand des Films in Form von senkrechten Strichen angebracht. Ihr Abstand bedeutet $^1/_{10}$ Sek. — Die Breite von P und Q-R-S, die Überleitungszeit, die Dauer der Systole und das Verhältnis von P zu T wurden in Abl. II gemessen; sämtliche Ausschlagshöhen und der Verlauf von S-T und T dagegen in allen 3 Ableitungen.

Bei der *Überleitungszeit* beziehen sich die Angaben auf die Entfernung vom Beginn von P bis zum Beginn von Q. Diese Messung ist die gebräuchliche.

Doxiades und *Vollmer*[7] messen nur die stromlose Zeit zwischen P und Q und bekommen dadurch z. B. in Fällen von Spasmophilie und „schlaffem Vagusherzen" eine stark verkürzte oder gar fehlende Überleitungszeit. Aber nach ihren eigenen Angaben steckt sie in einer träge verlaufenden P-Zacke und beginnt mit deren Anfang.

Für den *Kammerkomplex* wurde die Entscheidung, ob Rechts- oder Linkstyp vorlag, mit Hilfe der *Schlomka*schen Formel für den Typenindex (I) getroffen [15]:

$$I = \frac{(O_I - U_I) - (O_{III} - U_{III})}{(O + U)\,max.}.$$

„In dieser Formel bedeutet O den maximalen Ausschlag der Kammeranfangsschwankung nach oben von der Isoelektrischen, U nach unten von derselben für die durch die klein beigefügten Zahlen gekennzeichnete Art der Ableitung (1 oder 3). Im Nenner des Bruches wird mit (O + U) max. die Gesamtamplitude derjenigen Ableitungen eingesetzt, welche von den beiden (1 oder 3) die jeweils größere ist. Von den auf diese Weise erhaltenen Indices kennzeichnen negative Werte ein rechtstypisches, positive ein linkstypisches Ekg." Zitiert nach *Schlomka*.

Die *Systolendauer* (Q-T) wurde gemessen und mit dem nach der *Fridericia*-Formel

$$\text{Systolendauer} = K \times \sqrt[3]{\text{Pulsdauer in } {}^1/_{100} \text{ Sek.}}$$

errechneten Wert verglichen. Für K gibt *Fridericia* 8,22 an. Diese Zahl erwies sich, wie bereits von *Hecht* und *Bazett* festgestellt, auch bei meinen Untersuchungen als zu hoch; dagegen konnte ich die von diesen Autoren errechneten Werte von 7,72 für Neugeborene und von 6,40—6,50 für Säuglinge genau verwenden. (Beide Angaben nach *Schlomka* und *Raab* [16] zitiert.)

Die Bestimmung der Lage der elektrischen Achse mit Hilfe des Schemas vom gleichseitigen Dreieck *(Einthoven)* führte ich nicht durch, da hierzu ein Apparat notwendig ist, der mindestens 2 Ableitungen gleichzeitig aufschreibt.

Jundell und *Stenström* [13] fanden bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen, daß die Achse in den ersten Monaten bei einem Winkel von etwa 130° liegt (starke Querlage). Sie dreht sich dann bis zum 4.—5. Monat entgegen dem Uhrzeiger auf etwa 70°, wo sie bis zum 10. Monat bleibt.

Es wurden insgesamt 127 gesunde Kinder untersucht, und zwar 8 Frühgeburten, 44 Neugeborene und 75 Säuglinge. Ein Teil der Kinder wurde liebenswürdigerweise von der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt a. M. (Leiter Geheimrat Prof. Dr. *Seitz*) und vom Städtischen Kinderheim und -krankenhaus Böttgerstraße (Leiter Prof. Dr. *Scheer*) zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

B. Spezieller Teil.

a) Das Elektrokardiogramm des Frühgeborenen.

Es wurden im ganzen 8 Frühgeburten untersucht, darunter ein eineiiges Zwillingspaar. Die Zahl ist deswegen so gering, weil nur die relativ Kräftigsten für die Aufnahme eines Ekg in Frage kamen. Die einzelnen Daten, die aus Tabelle 1 hervorgehen, zeigen, daß die Untersuchten von normalen Neugeborenen noch weit entfernt sind.

1. P-Zacke. Sie hatte in 6 von 8 Fällen eine Breite von 0,04 Sek., bei Kind 2 und 3 war P zum Messen zu undeutlich. Die Höhe schwankte um 1 mm (0,1 mV) und war in Abl. II am größten. Zweimal in einer 2. und einmal in einer 3. Ableitung war P diphasisch. In keinem Fall war es zweizipflig.

2. Q-Zacke. Q war in der 2. und 3. Ableitung stets vorhanden und sehr deutlich ausgeprägt, vor allem in Abl. III. Der Ausschlag bewegte sich zwischen 2 und 4 mm. In Abl. I fehlte es bei 8 Fällen 4 mal.

3. Überleitungszeit. Sie betrug in 7 Fällen 0,1 Sek., bei Kind 6 0,11 Sek.

4. Der Kammerkomplex. Er hatte konstant eine Breite von 0,04 Sek. Fast jedesmal war ein *deutliches „Rechtsüberwiegen" zu erkennen,* was auch durch den *Schlomka*schen Typenindex zum Ausdruck kam: er war fast stets negativ. Eine Ausnahme bildeten die beiden Zwillinge, bei denen er positiv war. — Die absoluten Höhen der R- und S-Zacken in Abl. I und III waren die gleichen wie bei den später zu besprechenden Neugeborenen und Säuglingen. Nur bei den beiden Zwillingen überstiegen sie nicht 3 mm.

Tabelle 1. Name, Alter, Geburtsgewicht und Gewicht zur Zeit der Ekg-Aufnahme der Frühgeburten.

Nr.	Name	Ekg im Alter von	Geburts-gewicht g	Jetziges Gewicht g	Bemerkungen
1	H. K.	5 Tagen	1600	1400	—
2	A. K.	19 „	1500	1660	} Eineiige
3	M. K.	19 „	1500	1630	} Zwillinge
4	A. G.	3 Wochen	1700	2020	—
5	I. M.	4 „	1330	1680	—
6	W. D.	5 „	1380	1870	—
7	A. P.	3 Mon., 3 Wochen	990	2510	—
8	W. R.	4 Mon.	1000	2970	—

In der Literatur ist durchgehend die Ansicht vertreten, daß die *Ausschläge des Frühgeburten-Ekg kleiner* und undifferenzierter seien als bei normalen Neugeborenen und daß S besonders tief sei *(Burghard* und *Wunnerlich*[2], *Seham*[18]*). Schlutz* und *Seham*[17] fanden sogar, daß nur die S-Zacke vorhanden sei. Bei den von mir untersuchten Frühgeburten ist das *nicht der Fall.* Das liegt wohl daran, daß ich einen Verstärkerapparat verwandte, während die meisten Autoren, vor allem die älteren, mit Saitengalvanometerapparaten arbeiteten. Das gleiche gilt auch für die Literaturangaben über die Ausschlagshöhen des Neugeborenen- und Säuglings-Ekg.

Das Verhältnis von R:S in Abl. I verschiebt sich mit steigendem Alter von 0,5:1 auf 2:1, ebenso wie in Abl. III, wo die Zahlen von 1:1 auf 10:1 hinaufgehen. Im Ekg drückt sich das darin aus, daß R_I größer und S_{III} kleiner wird.

Splitterungen sind selten und zeigen kein gesetzmäßiges Zusammentreffen mit sonstigen Anomalien.

5. Das Zwischenstück S-T. Es setzt in 3 dritten Ableitungen unterhalb der Nullinie an und verläuft in nach unten konkavem Bogen aufwärts. Im übrigen ist es von typischer Konfiguration.

6. Die Nachschwankung T. Auch sie bildet in Abl. I und II eine sehr deutliche Erhebung, deren Verhältnis zur P-Welle in Abl. II zwischen 1:1 und 2:1 schwankt. T ist in keinem Fall in diesen beiden Ableitungen negativ oder isoelektrisch; nur in Abl. III zeichnet es sich bei jedem Kind durch eine Besonderheit aus: entweder ist es flach (darunter verstehe ich eine Erhebung, die kleiner ist als 1 mm) oder isoelektrisch,

in 2 Fällen ist es negativ; diphasisch oder zweizipflig ist es nie. *Burghard* und *Wunnerlich*[2] teilen mit, daß sie T oft isoelektrisch oder negativ fanden, sogar in Abl. I und II.

7. Die Systolendauer Q-T. Die Kontrolle mit der *Fridericia*-Formel ergab, daß in 7 Fällen mit der für Neugeborene angegebenen Konstanten von 7,72 eine gute Übereinstimmung mit dem gemessenen Wert zu erzielen war, d. h. die Differenz war nicht größer als 0,02 Sek. Nur bei der jüngsten Frühgeburt stimmte es mit der Konstanten K = 6,50 besser.

8. Die stromlose Zeit T-P. Sie ist oft auffallend kurz. Das Verhältnis von P-T zu T-P schwankt zwischen 10:5 und 10:1.

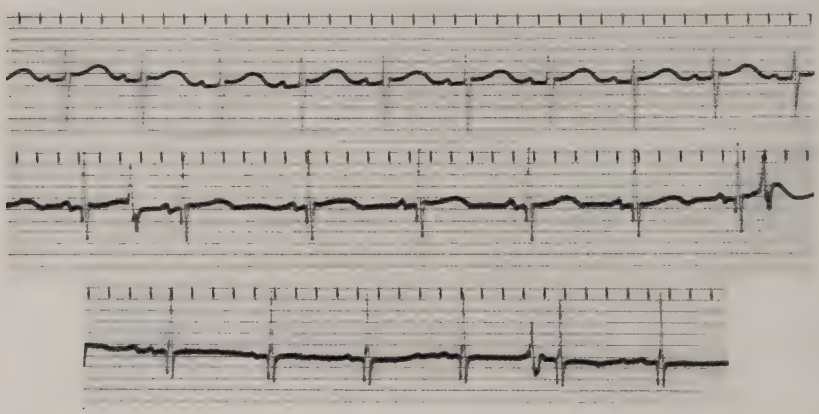


Abb. 1. Ekg einer Frühgeburt (Kind Nr. 4, Tabelle 1). Die 1. Ableitung ist von typischer Gestaltung; in der 2. Abl. sind zwei, in der 3. Abl. ist eine interpolierte Extrasystole zu erkennen. Sonst sind auch diese beiden Ableitungen ohne Besonderheiten. Der Deutlichkeit halber sind die Ausschläge von R und S durch Nachziehen mit Bleistift verstärkt (desgl. in Abb. 2).

9. Extrasystolen. Einmal (Kind 4, Tabelle 1) gelang die Aufnahme von eingestreuten Extrasystolen, und zwar in Abl. II und III (s. Abb. 1). Man sieht 3 atypische Kammerkomplexe vom Rechtstyp, die interpoliert sind und denen keine Vorhofswelle vorausgeht. Es handelt sich also um Extrasystolen, die von der rechten Kammer ausgehen.

b) Das Elektrokardiogramm des Neugeborenen.

Zu den Neugeborenen rechne ich Kinder von der Geburt bis zum 10. Lebenstage. Bis zum Alter von 6 Tagen bildet jeder Tag eine Gruppe für sich, der 7.—10. Tag wird gemeinsam betrachtet. Im ganzen wurden 44 gesunde Neugeborene untersucht. Die gefundenen Zahlen stellen Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen dar.

Untersuchungen in der Apnoe wurden wegen technischer Schwierigkeiten nicht angestellt.

1. P-Zacke. Ihre *Breite* ist fast durchweg größer als 0,04 Sek. Am breitesten ist P in den ersten 24 Stunden (0,052 Sek.) und nimmt dann fast kontinuierlich ab auf 0,041 Sek. am 7.—10. Tag (vgl. Tabelle 2).

Die *absoluten Höhen* von P schwanken in den einzelnen Ableitungen zwischen 0,5 und 2,0 mm; am deutlichsten ist P in Abl. II. Maximale, mittlere und minimale Werte von P_{II} s. Tabelle 3.

Nach *Burghard* und *Wunnerlich*[2] soll P nicht vor dem 4.—6. Tag nach der Geburt deutlich sein. Meine Ergebnisse decken sich dagegen mit denen von *Halfer*[11], der P auch schon in den ersten Lebenstagen normal fand. *Doxiades*[6] machte bereits während der apnoischen Phase nach der Geburt Aufnahmen des Herzaktionstroms und stellte dabei fest, daß weder P noch T vorhanden ist; doch ist auch er der Ansicht, daß dies nur der Fall ist, solange die Lungenatmung noch fehlt.

Tabelle 2. Dauer der Vorhofswelle bei Neugeborenen.

Alter	Dauer Sek.	Zahl der Fälle
0.— 1. Tag	0,052	5
1.— 2. „	0,043	6
2.— 3. „	0,046	5
3.— 4. „	0,042	6
4.— 5. „	0,040	5
5.— 6. „	0,042	5
6.— 7. „	0,047	6
7.—10. „	0,041	6
Durchschnitt	0,044	

Diphasie, die *Viale*[20] oft antraf, konnte ich in Abl. I 4mal, in Abl. II 18mal und in Abl. III 10mal feststellen. Zweizipfligkeit war in den einzelnen Ableitungen seltener; die Häufigkeit betrug 3, 6 und 2 Fälle für die 3 Ableitungen. Nur am 1. Tage traf Zweizipfligkeit und breites P zusammen. — Bei einem 5 Tage alten Kind fand sich als Einzelerscheinung ein negatives P_{III}.

2. Q-Zacke. Sie wurde in der Literatur noch nicht näher beschrieben. Bei meinen Ekg fehlte Q_I in $^3/_4$ der Fälle; wo es vorhanden war, war es nur ein sehr kleiner Ausschlag. Q_{II} fehlte nur 2mal. Dagegen war Q in Abl. III stets vorhanden, als sehr deutlich ausgeprägte Zacke. Über die absoluten Ausschläge vgl. Tabelle 3. Q_{II}, mehr aber noch Q_{III}, nehmen mit steigendem Alter an Tiefe zu.

Tabelle 3. Maximale, mittlere und minimale Werte in mm für P_{II}, Q in Abl. II und III und R und S in Abl. I und III bei 44 gesunden Neugeborenen.

	P_{II}	Q_{II}	Q_{III}	R_I	S_I	R_{III}	S_{III}
Maximale Ausschläge . . .	2,0	6,0	7,0	6,0	11,5	15,9	4,9
Mittelwerte	1,3	2,3	3,8	3,4	7,3	11,5	2,6
Minimale Ausschläge . . .	0,5	1,0	1,0	1,5	5,5	7,1	1,0

3. Überleitungszeit. Sie betrug bei den von mir untersuchten Kindern konstant 0,10—0,11 Sek., was mit den Angaben von *Jundell* und *Stenström*[13] übereinstimmt.

4. Der Kammerkomplex. Über ihn ist sehr viel geschrieben worden, da seine *Konfiguration* tatsächlich *ein Charakteristikum für das Neu-*

geborenen- und auch das Säuglings-Ekg darstellt[2, 6, 11, 17, 18, 20]. Er ist ausgezeichnet durch ein kleines R_I, ein tiefes S_I und ein hohes R_{III}. Dieser Befund wird von fast allen Autoren dahin gedeutet, daß ein Überwiegen der rechten Kammer vorliegt[11, 12, 13, 18, 19, 20]. Dieses *umgekehrte Verhalten von R zu S* in der 1. und 3. Ableitung konnte ich auch durchgehend feststellen (vgl. Tabelle 3). Aus Tabelle 3 geht auch hervor, daß die *absoluten Ausschlagshöhen denen beim Erwachsenen nicht nachstehen.*

Tabelle 4. *Schlomka*scher Typenindex bei Neugeborenen; Zahl der Fälle siehe Tabelle 2.

Alter	I
0.— 1. Tag	—1,05
1.— 2. „	—1,16
2.— 3. „	—0,74
3.— 4. „	—0,93
4.— 5. „	—0,77
5.— 6. „	—1,03
6.— 7. „	—1,06
7.—10. „	—0,85
Durchschnitt	—0,95

Berechnet man die Werte für den *Schlomka*schen Typenindex (I), so sind sie ohne Ausnahme negativ, der Kammerkomplex ist also demnach rechtstypisch. Der Mittelwert für I beträgt —0,95. *Die Werte für die einzelnen Altersklassen lassen angedeutet die Tendenz erkennen, mit zunehmendem Alter kleiner zu werden* (vgl. Tabelle 4). Die Dauer des Kammerkomplexes beträgt konstant 0,04 Sek.

Splitterungen von R kommen nur in der 2. und 3. Ableitung vor, und zwar beträgt die Häufigkeit bei beiden zusammen $^1/_5$. S ist nur in Abl. I und II gesplittert und viel seltener als R, in 88 Kurven 5mal.

5. Das Zwischenstück S-T. Ihm wurde bei den bisherigen Untersuchungen noch keine Beachtung geschenkt. Ich fand, daß es in Abl. I immer den *typischen, d. h. isoelektrischen Verlauf* hatte; in Abl. II setzte es 1mal unterhalb der Isoelektrischen an, in Abl. III dagegen bei den 44 Kindern 31mal. Oberhalb der Isoelektrischen setzte S-T 34mal in der 1. Ableitung und 18mal in der 2. Ableitung an.

Tabelle 5. Maximale, durchschnittliche und minimale Höhe der Nachschwankung bei Neugeborenen.

	T_I mm	T_{II} mm	T_{III} mm
Maximale Ausschläge . .	2,0	2,0	1,1
Mittelwerte	1,4	1,5	0,9
Minimale Ausschläge . .	1,0	0,9	0,75

6. Die Nachschwankung T. Sie wird von allen Autoren als klein oder fehlend beschrieben, oft als negativ, vor allem in Abl. III, manchmal auch in Abl. I und II. *Burghard* und *Wunnerlich*[2] vertreten die Ansicht, daß T, ebenso wie P, nicht vor dem 4.—6. Tag nach der Geburt gut ausgeprägt sei. Bei meinen Ekg erhebt sich T schon von Anfang an in Abl. I und II ziemlich deutlich über die Nullinie; in Abl. III dagegen ist die Welle wesentlich flacher. Die durchschnittlichen Höhen und die Werte für die maximalen, mittleren und minimalen Ausschläge gehen aus Tabelle 5 hervor.

Die *Häufigkeit eines flachen,* d. h. weniger als 1 mm hohen *T* ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Isoelektrisch war T im ganzen in Abl. I 3mal, in Abl. II 2mal und in Abl. III 14mal. Negatives T fand sich in Abl. I 2mal, und zwar bei Kindern im Alter unter 24 Stunden. *Burghard* und *Wunnerlich*[2] wollen es häufiger gesehen haben. In Abl. II war T in keinem Fall negativ, in Abl. III 4mal. Es kam bei mir keine Kurve vor, bei der T in der 2. Ableitung gefehlt hätte, wenn es in der 1. Ableitung vorhanden war: *Burghard* und *Wunnerlich*[2] jedoch bezeichnen den Befund, daß T_{II} fehlt bei vorhandenem T_I, als normalerweise vorkommend. — Ferner fanden sich in Abl. I ein biphasisches T, in Abl. II zwei biphasische und ein zweizipfliges, in Abl. III ein biphasisches und ein zweizipfliges T.

Tabelle 6. Zahl der Fälle bei 44 Neugeborenen, in denen T bis 0,5 mm bzw. bis 1,0 mm hoch war.

	T_I	T_{II}	T_{III}
Bis 0,5 mm hoch .	3 Fälle	2 Fälle	10 Fälle
Bis 1,0 mm hoch .	13 „	16 „	11 „

Das Verhältnis der Höhen von P zu T ist im Durchschnitt 1:1.

7. Die Systolendauer Q-T. Sie bewegt sich zwischen 0,3 und 0,26 Sek. Der nach der *Fridericia*-Formel unter Verwendung von 7,72 als Konstante errechnete Wert stimmte nur 8mal mit dem ausgemessenen überein. Nur bei Kindern, die alle jünger als 3 Tage waren, war der gemessene Wert größer, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl aber kleiner. Doch überschritt die Differenz im ganzen nur 3mal den Wert von 0,02 Sek. und zeigte immer die Abhängigkeit von der Pulsfrequenz.

8. Die stromlose Zeit T-P. Das Verhältnis von P-T zu T-P beträgt mit kleinen Abweichungen in jeder Gruppe 10:3,5.

9. Extrasystolen. Diese sind eine *bei Neugeborenen häufig* beobachtete Erscheinung. *Rihl*[14] beschreibt einen Fall von supraventrikulären Extrasystolen (ES), die an der Atrioventrikulargrenze blockiert wurden und interpoliert waren. Die Unregelmäßigkeit war schon am Ende des Fetallebens nachweisbar vorhanden, hatte also nichts mit dem Geburtstrauma zu tun. Sie verschwand kurze Zeit nach der Geburt. *Smith*[19] und *Halfer*[11] fanden ebenfalls ES beim Neugeborenen. *Burghard* und *Wunnerlich* sahen in 10 von 32 Fällen im Alter bis zu 8 Tagen interpolierte ES, die am Ende der ersten Woche verschwunden waren.

Bei meinen Untersuchungen waren ES sehr viel seltener. Sie kamen nur bei 2 Kindern im Alter von unter 24 Stunden vor. Bei beiden war der Geburtsverlauf vollkommen normal.

Im einen Fall (Ekg 4 Stunden nach der Geburt aufgenommen, s. Abb. 2) sind ES in allen 3 Ableitungen anzutreffen. Teilweise folgt auf jeden Normalschlag ein Extraschlag. Es handelt sich um voll kompensierte aurikuläre ES. Sie haben eine negative Vorhofswelle in Abl. II und III und eine bis auf 0,18 Sek. verlängerte Überleitungszeit. Der Initialkomplex weicht nur unwesentlich von der Norm ab. In

Abl. II ist ein Ventrikelkomplex vom Linkstypus zu sehen, dem aber eine negative Vorhofswelle vorausgeht. Es handelt sich also auch hier um eine Vorhofs-ES, die aber so frühzeitig einsetzt, daß das Reizleitungssystem sich noch nicht genügend erholt hat (Überleitungszeit 0,18 Sek.) und so das Bild eines rechtsseitigen Schenkelblockes entsteht. Bei diesem Kinde findet sich außerdem in Abl. I ein vertieftes Zwischenstück und ein fehlendes T. Die Rhythmusstörung in Verbindung mit dieser „Myokardschädigung" würde beim Erwachsenen eine ernste Diagnose stellen lassen. Aber das Kontroll-Ekg nach 6 Tagen zeigt, daß kein pathologischer Befund mehr zu erheben ist. Die etwas breit erscheinende

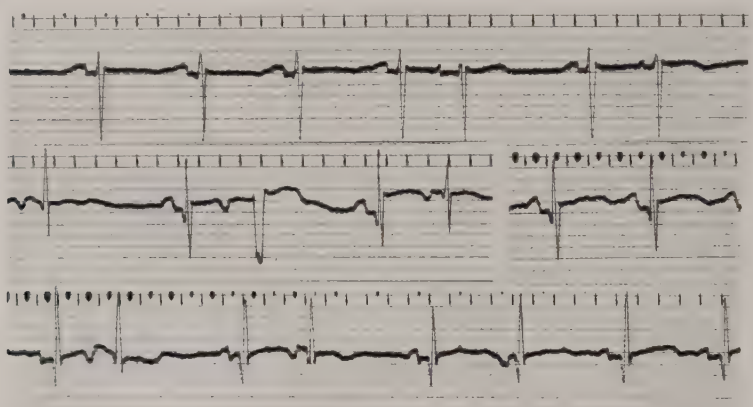


Abb. 2. Ekg mit Extrasystolen bei einem Neugeborenen im Alter von 4 Stunden. Von Abl. II ist ein Teil, der fast nur aus ES besteht, herausgeschnitten; zum Vergleich sind 2 Normalschläge aus der gleichen Ableitung angefügt.

(0,55 Sek.), leicht gespaltene und in Abl. II biphasische P-Welle hält sich in beiden Ekg in den Grenzen der Norm.

Bei dem 2. Kind (Ekg im Alter von 14 Stunden) sind nur 2 ES anzutreffen, deren Reizursprung im Atrioventrikularknoten zu suchen ist. Für diese Lokalisation spricht die unmittelbar in Q übergehende Vorhofswelle, die ja um so näher am Initialkomplex ansetzt, je näher der Ausgangspunkt des Reizes bei der Kammer liegt. Beide Extraschläge sind voll kompensiert. Die Konfiguration der Kammerschwankung zeigt nichts Besonderes.

10. U-Welle und Sinuszacke. In 5 Fällen der 1. Ableitung und in 3 Fällen der 2. Ableitung war eine deutliche U-Welle nachweisbar. — Eine Sinuszacke traf ich im ganzen 2mal an. Sie ist von *Doxiades* [5] zuerst beschrieben und von ihm so benannt worden. Sie ist eine Welle, die der Vorhofsschwankung vorausgeht. Nach *Doxiades* soll sie eine *Persistenz pränataler Zustände* sein und nach 2—3 Tagen vollständig verschwinden. Sie wurde von *Burghard* und *Wunderlich* [2] bestätigt.

11. Respiratorische Arrhythmie. Sie war nur bei Kindern bis zum Alter von 5 Tagen zu finden, und zwar unter 26 Kindern 16mal.

Ein typisches Neugeborenen-Ekg siehe Abb. 3.

c) Das Elektrokardiogramm des Säuglings (jenseits der Neugeborenenzeit).

Insgesamt wurden 75 gesunde Säuglinge untersucht. Jeder Monat bis zum Alter von 10 Monaten bildet eine Gruppe für sich.

1. P-Zacke. Ihre Dauer zeigt angedeutet die Tendenz, mit zunehmendem Alter länger zu werden. Von 0.044 Sek. bei 1 Monat alten Kindern steigt sie auf 0,050 Sek. bei Kindern von 10 Monaten (vgl. Tabelle 7).

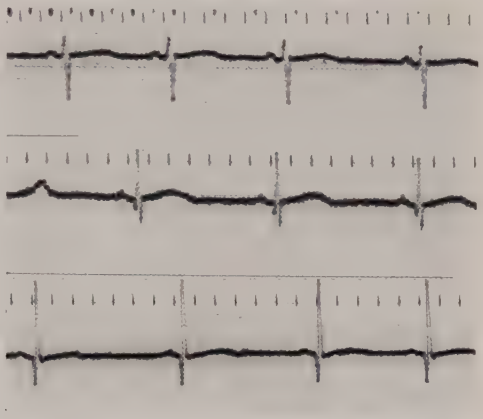


Abb. 3. Typisches Ekg eines Neugeborenen im Alter von 3 Tagen. Typenindex = — 1,2; größer als der Durchschnitt der gleichaltrigen Neugeborenen.

Die Vorhofswelle ist nach *Burghard* und *Wunnerlich* [2] oft *relativ höher als beim Erwachsenen.* Bei meinen Ekg liegt ihre Höhe in Abl. I um 1 mm herum, P_{II} ist etwas höher (vgl. Tabelle 8), P_{III} dagegen erreicht durchschnittlich nur die halbe Höhe. Damit *bleibt die P-Zacke sowohl relativ wie absolut hinter der des Erwachsenen-Ekg zurück,* in dem P_{II} durchschnittlich 1,7—2,5 mm hoch ist. — Die *Ausschläge sind in jedem Lebensalter etwa gleich hoch.* — In der 1. und 2. Ableitung ist P stets vorhanden, in der 3. fehlt es 8mal und ist 3mal negativ; das steht im Gegensatz zu den Befunden von *Burghard* und *Wunnerlich*[2], die niemals bei gesunden Kindern ein negatives P antrafen.

Tabelle 7.
Dauer der Vorhofswelle bei 75 gesunden Säuglingen.

Alter	Dauer Sek.	Zahl der Fälle
0.— 1. Monat	0,044	6
1.— 2. „	0,050	7
2.— 3. „	0,046	10
3.— 4. „	0,044	8
4.— 5. „	0,046	9
5.— 6. „	0,043	7
6.— 7. „	0,047	8
7.— 8. „	0,047	7
8.— 9. „	0,048	6
9.—10. „	0,050	7
Durchschnitt	0,048	

Zweizipfligkeit der P-Welle, von der *Diaz* [3] und *Doxiades* [4] behaupten, daß sie häufig sei, konnte ich *nur in einem Fall* im 1. Lebensmonat in der 2. und 3. Ableitung finden. Das gleiche gilt von *Diphasie,* die im ganzen *nur einmal* in einer 3. Ableitung vorkam. In der Literatur wird darüber nur von *Viale* [20] berichtet, bei dem sie auch nur selten war.

2. Q-Zacke. Q_I ist nur in 30 Fällen vorhanden, und zwar wird es mit zunehmendem Alter seltener. Auch Q_{II} ist nicht immer anzutreffen, es fehlt im ganzen 12mal. Q_{III} fehlt nie; es wird fast regelmäßig mit jedem Monat tiefer. Die vorhandenen Q_I schwanken in ihrer Höhe um 1 mm herum. Q_{II} nimmt im Mittel der einzelnen Lebensmonate von

Tabelle 8. Maximale, mittlere und minimale Werte in mm für P_{II}, Q in Abl. II und III und R und S in Abl. I und III bei 75 gesunden Säuglingen.

	P_{II}	Q_{II}	Q_{III}	R_I	S_I	R_{III}	S_{III}
Maximale Ausschläge . . .	2,0	6,0	13,0	12,5	11,9	15,5	3,4
Mittelwerte	1,2	2,3	4,5	8,2	7,2	10,5	2,4
Minimale Ausschläge . . .	1,0	0,5	0,5	4,4	3,5	6,2	1,4

1,5 mm auf 3,0 mm zu. Q_{III} steigt ebenfalls, und zwar von 2,5 mm auf 7,0 mm. Maximale, minimale und mittlere Werte aller Altersklassen zusammen siehe Tabelle 8. Die Literaturangaben, daß Q_{III} *relativ tiefer sei als beim Erwachsenen,* ließen sich also voll *bestätigen.*

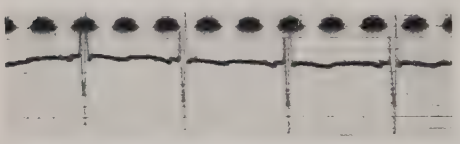


Abb. 4. 3. Abl. eines Säuglings-Ekg; Alter des Kindes $2^1/_2$ Monate. Vor jedem Kammerkomplex ist eine positive Vorschwankung zu sehen.

Dreimal, ohne Altersbevorzugung, ging einem solchen „tiefen Q_{III}" (mit darauffolgendem typisch gestalteten Kammerkomplex) eine positive Vorschwankung von 3—4 mm Höhe voraus (s. Abb. 4).

3. Überleitungszeit. Hierüber liegen in der Literatur genaue Angaben von *Seham* [18] und *Jundell* und *Stenström* [13] vor.

Der von den letztgenannten Autoren gefundene *Mittelwert* von 0,0985 Sek. liegt allerdings *erheblich niedriger als der, den ich konstant in jedem Monat antraf.* Er beträgt bei meinen Ekg 0,11 Sek.

4. Der Kammerkomplex. Er läßt wieder die gleiche Eigentümlichkeit erkennen, die bei den Neugeborenen bereits besprochen wurde, nämlich das *„Rechtsüberwiegen".* *Burghard* und *Wunnerlich* [2] drücken das so aus, daß sie sagen, die Größe von R ist in der 1. und 3. Ableitung umgekehrt proportional der von S. Aber diese Verhältnisse bleiben nicht während des ganzen Säuglingsalters die gleichen, sondern das „Rechtsüberwiegen" wird allmählich immer geringer. Nun erhebt sich die Frage, wann es noch nachweisbar ist, und von welchem Zeitpunkt ab es verschwunden sein muß. In der Literatur schwanken die Angaben hierüber zwischen 2 und 4 Monaten. *Hansen* [12] hatte z. B. bei 13 Säuglingen unter 3 Monaten 3, bei denen kein Rechtsüberwiegen mehr bestand. Nach *Burghard* und *Wunnerlich* [2] liegt der Wendepunkt bei 4 Monaten. *Schlutz* und *Seham* [17], die ebenfalls diese Umwandlung der Zackengrößen von R und S beobachteten, verlegen den Zeitpunkt schon auf die

6.—8. Lebenswoche. Ich konnte keine der Angaben bei den von mir untersuchten 75 Säuglingen bestätigt finden. Zwar stimmt es vollkommen, daß das Rechtsüberwiegen geringer wird, was mit dem *Schlomka*schen Typenindex dadurch nachweisbar ist, daß die negativen Werte immer kleiner werden (vgl. Tabelle 9). Aber Tatsache ist auch, daß der Typenindex in der überwiegenden Zahl der Fälle negativ ist, nämlich bei 69 von 75 Kindern; der Gesamtdurchschnitt beträgt —0,43. Unter dem 5. Monat war überhaupt kein Kind vorhanden, bei dem der Kammerkomplex nicht rechtstypisch gewesen wäre.

Tabelle 9. *Schlomka*scher Typenindex bei 75 Säuglingen; Zahl der Fälle siehe Tabelle 7.

Alter	I
0.— 1. Monat	—0,74
1.— 2. „	—0,46
2.— 3. „	—0,48
3.— 4. „	—0,33
4.— 5. „	—0,50
5.— 6. „	—0,45
6.— 7. „	—0,59
7.— 8. „	—0,56
8.— 9. „	—0,07
9.—10. „	—0,10
Durchschnitt	—0,43

Wie ich oben schon erwähnte, findet man als *Ausdruck des geringer werdenden „Rechtsüberwiegens"* ein Größerwerden von R_I; die Werte steigen von 5,5 mm auf 11,0 mm. Dagegen bleiben S_I sowie R und S in der 3. Ableitung annähernd gleich. Der Gesamtdurchschnitt der maximalen und minimalen Ausschläge und die Mittelwerte gehen aus Tabelle 8 hervor. S_{III} fehlte in $^1/_3$ sämtlicher Säuglings-Ekg, und zwar da, wo R_{III} groß ist. Splitterungen von R und S sind selten, sie fehlen ganz bei R_I und S_{III}. *Burghard* und *Wunnerlich* [2] beobachteten überhaupt keine Splitterungen von R.

Wichtig ist noch der *zeitliche Ablauf der Ventrikelschwankung*. Auch hier, wie bei der Überleitungszeit, stammen die Angaben von *Seham* [18] und *Jundell* und *Stenström* [13]. Letztere fanden für die Dauer des Kammerkomplexes einen Mittelwert von 0,0581 Sek.; bei meinen Ekg war er durchgehend 0,04 Sek. Diese im Verhältnis zur Gesamtzeit sehr große Differenz dürfte wohl vorwiegend durch die Methodik des Messens, die die genannten Autoren verwandten, bedingt sein. Ich prüfte viele der untersuchten Kinder sofort anschließend mit rascher Papierförderung nach und kam dabei in jedem Fall zu dem gleichen Ergebnis wie bei dem üblichen Ablauftempo.

In einigen Fällen fand ich noch die eigenartige Tatsache, daß der Kammerkomplex in seinen Zackenhöhen einen periodischen Wechsel zeigt, der wahrscheinlich parallel mit der Atmung geht.

5. Das Zwischenstück S-T. In der 1. Ableitung hatte es stets den isoelektrischen Verlauf. In der 2. Ableitung setzte es 5mal vertieft an, in der 3. Ableitung 18mal, und zwar im wesentlichen nur in den ersten 2 Monaten. 7mal in der 1. und einmal in der 2. Ableitung setzte S-T oberhalb der isoelektrischen Linie an.

6. Die Nachschwankung T. Sie bildet bei allen untersuchten Säuglingen in der 1. und 2. Ableitung eine gut ausgebildete Welle, deren

Höhe mit dem Alter zunimmt. Die Werte für T_I steigen von 1,2 mm auf 2,8 mm, die für T_{II} von 1,8 mm auf 3,1 mm. Diese Zunahme von T sowohl gegenüber dem Neugeborenen (vgl. Tabellen 5 und 10) als auch von Monat zu Monat wird ebenso von *Burghard* und *Wunnerlich* [2] angegeben. Auch *Diaz* [3] fand T hoch und breit. Aber keiner der Autoren teilt objektiv vergleichbare Zahlen mit. Bei meinen Ekg ist die Höhe von T_{III} erheblich geringer als von T_I und T_{II}; sie bleibt in allen Altersklassen etwa gleich hoch, im Mittel 0,8 mm. Bezüglich der genauen Werte und der Häufigkeit von flachem T vgl. Tabellen 10 und 11. — Das Verhältnis von P:T steigt zugunsten von T von 1:1,3 auf 1:2,6. Im Mittel beträgt es 1:2 (gemessen in Abl. II).

Tabelle 10. Maximale, durchschnittliche und minimale Höhe der Nachschwankung bei 75 Säuglingen.

	T_I mm	T_{II} mm	T_{III} mm
Maximale Ausschläge . .	3,4	3,2	1,1
Mittelwerte	2,2	2,4	0,8
Minimale Ausschläge . .	1,6	1,7	0,6

Daß T_{III} gelegentlich bei gesunden Säuglingen *negativ* ist, wird von allen Untersuchern bestätigt. Ich erhob diesen Befund bei 75 Kindern 23mal. Isoelektrisch war T_{III} 12mal. Beide Abweichungen kamen nie in Abl. I und II vor, mit Ausnahme eines 4 Monate alten Kindes, dessen Ekg zumindest an der Grenze der Norm steht. Es weist ein isoelektrisches T_I und T_{III}, ein flaches T_{II} und eine deutliche U-Welle in Abl. I und II auf. Klinisch war bei dem Kind kein pathologischer Befund zu erheben.

Tabelle 11. Zahl der Fälle bei 75 Säuglingen, in denen T bis 0,5 mm bzw. bis 1,0 mm hoch war.

	T_I	T_{II}	T_{III}
Bis 0,5 mm hoch .	0 Fälle	0 Fälle	13 Fälle
Bis 1,0 mm hoch .	3 „	5 „	13 „

Biphasisches oder zweizipfliges T war in keinem Fall anzutreffen.

7. Die Systolendauer Q-T. Sie bewegt sich *konstant* um einen Mittelwert von 0,24 Sek. Die Kontrolle mit der *Fridericia*-Formel erfolgte mit der Konstanten $K = 6{,}50$. Dabei ergab sich, daß von den 75 Fällen 16 genau mit dem errechneten Wert übereinstimmten. Nur 7mal waren die gemessenen Zeitspannen kleiner, bei dem Rest waren sie größer. Davon wieder war die Differenz in 12 Fällen größer als 0,02 Sek., so daß mit der größeren Konstanten $K = 7{,}72$ eine bessere Übereinstimmung zu erzielen war. Diese genannten Unterschiede waren rein durch die Pulsfrequenz bedingt.

8. Die stromlose Zeit T-P. Das Verhältnis von Herzrevolution zu Herzpause betrug im Mittel 10:2,6.

9. Extrasystolen. Sie fehlen bei den untersuchten Ekg ganz.

10. U-Welle und Sinuszacke. Die U-Welle fand sich nur bei dem bereits anläßlich der Nachschwankung besprochenen Kind in Abl. I und II. Eine Sinuszacke war nicht anzutreffen.

11. Respiratorische Arrhythmie. Sie wurde von *Diaz* [3] häufig gefunden. Ich konnte sie bei keinem meiner untersuchten Säuglinge nachweisen. Jedoch trat der oben schon erwähnte periodische Wechsel der Zackenhöhe der Kammerschwankung mit der Atmung gelegentlich auf. Ein typisches Säuglings-Ekg siehe Abb. 5.

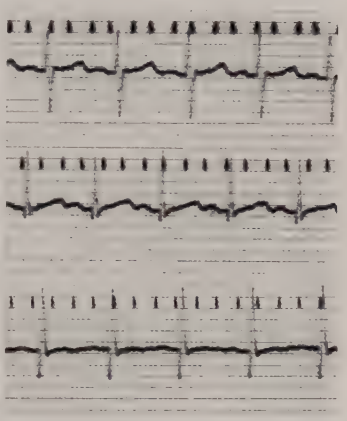


Abb. 5. Typisches Ekg eines Säuglings im Alter von 6 Monaten. Typenindex = — 0,73 ist etwas größer als der Durchschnitt der betreffenden Altersklasse.

C. Betrachtung der Ergebnisse.

Das Ekg des ganz jungen Kindes weicht von dem des Erwachsenen in mancher Beziehung erheblich ab. Doch ist schon in den ersten Lebensmonaten eine Entwicklung in Richtung auf das Erwachsenen-Ekg zu erkennen.

Besonders die vom Erwachsenen her bekannten zeitlichen Konstanten sind bei Neugeborenen und Säuglingen anders; die Zeiten sind teilweise erheblich kürzer.

Die *Dauer der Vorhofsschwankung* beträgt bei Neugeborenen 0,044 Sek. im Durchschnitt, bei Säuglingen 0,048 Sek. Diese Größenzunahme ist nur gering, aber es ist ja auch nur die kurze Zeitspanne von 10 Monaten, die hier zur Beurteilung vorliegt. Aus den Tabellen geht jedenfalls hervor, daß die breitere Zacke bei den älteren Kindern am häufigsten ist. Eine Ausnahme machen die 24 Stunden alten Neugeborenen (P_{II} = 0,052 Sek.). Vielleicht kann man als Erklärungsversuch die Beobachtung von *Smith* [19] heranziehen, der röntgenologisch bei Neugeborenen eine Dilatation des rechten Herzens, wahrscheinlich durch Ingangkommen des Lungenkreislaufs, feststellte.

Die *Überleitungszeit* nimmt ebenfalls an Dauer zu, und zwar um ebensoviel, wie P breiter wird. Deswegen dürfte die Annahme sehr wahrscheinlich sein, daß die Verlängerung allein durch P, das in der Überleitungszeit enthalten ist, bedingt ist.

Diese Erklärung könnte man sogar für die längere P-Q-Strecke beim Erwachsenen heranziehen. Bei ihm hat P_{II} etwa 0,1 Sek. Dauer, die Überleitungszeit im Mittel 0,16 Sek., was ebenfalls, wie bei Neugeborenen und Säuglingen, eine stromlose Zeit zwischen P und Q von 0,06 Sek. ergibt.

Schmäler als beim Erwachsenen (0,06—0,1 Sek.) ist auch der *Kammerkomplex,* der durchgehend nur 0,04 Sek. dauert. Er ändert sich nicht in seinem zeitlichen Ablauf.

Die *absoluten Höhen der Zacken* bleiben hinter denen des Erwachsenen-Ekg nur in bezug auf P und T deutlich zurück. *P* ist in allen 3 Ableitungen um 1 mm hoch (beim Erwachsenen 1,7—2,5 mm). In Abl. II ist es am deutlichsten, sowohl bei Säuglingen wie Neugeborenen, bei denen es im Gesamtdurchschnitt mit 1,3 mm nur unbedeutend größer ist als bei den älteren Kindern mit 1,2 mm. Eine Höhenzunahme mit dem Alter liegt also bestimmt nicht vor. Negatives P_{III} kam bei 44 Neugeborenen nur einmal, bei 75 Säuglingen 3mal vor. Anhaltspunkte dafür, daß diese Befunde pathologische Bedeutung haben könnten, waren keine vorhanden.

Betrachtet man die *Werte für die Ausschläge von Q* in der 2. und 3. Ableitung, wo es fast konstant vorhanden ist, so kann man keinen wesentlichen Unterschied feststellen. Die Zunahme mit dem Alter geht nicht linear von Gruppe zu Gruppe, sondern würde, graphisch dargestellt, eine unregelmäßige Kurve ergeben, bei der allerdings der Endpunkt höher liegt als der Anfangspunkt. Im Gesamtdurchschnitt ist Q_{II} sogar genau so tief bei Neugeborenen wie bei Säuglingen. Nur bei Q_{III} ist eine Zunahme deutlich, nämlich von 3,8 mm auf 4,5 mm. Das hängt mit der bereits erwähnten Erscheinung zusammen, daß Q_{III} bei manchen älteren Säuglingen die größte Zacke der 3. Ableitung darstellt. Die Verteilung ist ebenfalls ganz unregelmäßig, nur ist tiefes Q_{III} in den letzten Monaten häufiger. Da es oft zusammen mit besonders stark negativem T_{III} vorkommt, liegt die Annahme nahe, daß beides *durch die Lage des Herzens bedingt, also ohne pathologische Bedeutung* ist. Es ist kein Anhaltspunkt dafür gegeben, es im Sinn einer Myokardschädigung zu deuten, obwohl es häufig mehr als 25% des größten Ausschlags in einer der 3 Ableitungen beträgt. Denn es handelt sich um klinisch vollkommen gesunde Kinder, und es sind nicht alle die von *Pardee* aufgestellten Voraussetzungen erfüllt (es liegt stets ein Rechtstyp vor). Nicht zu erklären scheint mir die Tatsache, daß Q_{II} bei Neugeborenen nur 2mal unter 44, bei Säuglingen dagegen 12mal unter 75 Fällen fehlt. — Bei 3 Säuglingen ging einem abwärts gerichteten, tiefen Q_{III} eine 3—4 mm hohe positive Vorschwankung voraus. Da in diesen Fällen jeweils S_{III} vollkommen fehlt, könnte man annehmen, daß die Kammerkomplexe sich umgekehrt hätten, Q und S sei positiv, R sei negativ. Eine andere Deutung ist die, daß es sich um intraventrikuläre Leitungshemmung handelt. Dann ist aber merkwürdig, warum diese Erscheinung nur in Abl. III auftritt.

Die *Zacken der Kammerschwankung unterscheiden sich in ihrer Höhe nicht von denen des Erwachsenen.* Die absoluten Werte bleiben durchweg konstant außer bei R_I. Dieses nimmt im Lauf der ersten 10 Monate um mehr als das Doppelte zu. Gleichzeitig wird S_{III} immer kleiner, im Durchschnitt der letzten 4 Monate fehlt es sogar in gut $^1/_3$ der Fälle. Diese Verschiebung, die ein Ausdruck des geringer werdenden Rechtsüberwiegens ist, beeinflußt auch den aus dem Verhältnis von R:S in

Abl. I und III errechneten Typenindex nach *Schlomka*. Wie die Tabellen 4 und 9 zeigen, streben die Durchschnittswerte hierfür fast in gerader Linie dem Nullpunkt zu. Nur bei 7 Säuglingen über 5 Monaten ergab sich kein negativer Wert, bei ihnen war das Ekg also nicht mehr rechtstypisch. Um diese Zeit herum beginnt also die Umwandlung, die aber am Ende des 10. Monats noch nicht beendet ist. *Doxiades* [4], der wie andere Autoren ebenfalls ein lange bestehendes Rechtsüberwiegen beobachtete, glaubte darin, neben anderen Eigentümlichkeiten des kardiovasculären Systems, ein Symptom für die „Persistenz pränataler Zustände" sehen zu können, die er als Fetalismus bezeichnet. *Burghard* und *Wunnerlich* [2] vertreten dagegen den Standpunkt, daß diese Schlußfolgerung nicht zulässig sei. Ich trete dieser Ansicht bei, da sämtliche untersuchten Säuglinge klinisch keinerlei Besonderheiten boten.

Eine andere Streitfrage ist die, ob die besprochene *Konfiguration der Kammeranfangsschwankung* tatsächlich einem Überwiegen des rechten Ventrikels über den linken entspricht oder nur durch Lage des Herzens bedingt ist. In der Literatur wird ausnahmslos von Rechts*überwiegen* gesprochen, was auch wahrscheinlich der Fall ist, da der rechte Ventrikel infolge der noch geringen Ansprüche des Körperkreislaufs an den linken diesem gegenüber relativ (d. h. gegenüber den Verhältnissen beim Erwachsenen) überlegen sein dürfte. Mit der Zunahme körperlicher Betätigung bildet sich erst ein Gleichgewicht und dann ein Übergewicht des linken Ventrikels aus. *Dann dürfte man die Ursache für das früher oder später verschwindende Rechtsüberwiegen also nicht in anlagemäßig bedingtem „Fetalismus", sondern in der mehr minder stark entwickelten Vitalität des Säuglings zur Zeit der Ekg-Aufnahme suchen.*

Splitterungen der Kammerzacken sind im ganzen relativ *selten*, bei Neugeborenen häufiger als bei Säuglingen. Unter allen Aufnahmen kamen nur bei einem Säuglings-Ekg Splitterungen in 2 Ableitungen zugleich vor. Das Kind war 1 Monat alt; es bot weder klinisch noch im Ekg eine Besonderheit. Jedoch muß man aus dem seltenen Vorkommen schließen, daß Splitterungen nicht ohne Bedeutung sind.

Die Untersuchungen über das *S-T-Stück* ergaben, daß es in Abl. I bei sämtlichen Kindern den als typisch beschriebenen isoelektrischen Verlauf hat. Davon weicht es bei den 44 Neugeborenen in Abl. II nur 1mal und bei den 75 Säuglingen nur 5mal insofern ab, als es unterhalb der isoelektrischen Linie ansetzt und in nach unten konkavem Bogen in T übergeht. Dieses Verhalten ist in Abl. III sehr häufig, nämlich bei den Neugeborenen 31mal, bei den Säuglingen 18mal. Man könnte dies für ein durch den Apparat verursachtes Kunstprodukt halten. Das kommt aber deswegen nicht in Frage, da eine ausgesprochene Bevorzugung der ersten Lebenszeit vorliegt. Auch ist die Pulsfrequenz sicher nicht die Ursache, denn sie ist nicht anders als bei Ekg mit typischem Verlauf des S-T-Stücks. Am wahrscheinlichsten ist der Einfluß der

Herzlage. — Ungeklärt ist der Befund, daß S-T bei Neugeborenen 34mal in der 1. Ableitung und 18mal in der 2. Ableitung, bei Säuglingen entsprechend 7mal und 1mal oberhalb der isoelektrischen Linie ansetzt. Dieses „Überschießen" kommt als Kunstprodukt nur bei strommessenden Apparaten vor. Da in diesen Fällen Spannungskurven vorliegen und auch eine eindeutige Häufung bei Neugeborenen feststellbar ist, müssen dieser Erscheinung andere Ursachen zugrunde liegen.

Die *Nachschwankung T* bietet gegenüber dem Erwachsenen-Ekg *nichts Auffälliges.* Die Höhen nehmen mit dem Alter zu, und zwar nicht nur absolut, sondern auch relativ, was aus dem Verhältnis P:T in Abl. II hervorgeht. Es steigt von 1:1 bei Neugeborenen auf 1:2 bei Säuglingen. T_{III} macht davon eine Ausnahme, es ist bei Säuglingen im Gesamtdurchschnitt eher kleiner als bei Neugeborenen (s. Tabellen 5 und 10). *Flaches, isoelektrisches und negatives T* werden ebenfalls bei Säuglingen sehr viel seltener, in der 1. und 2. Ableitung ist bei ihnen sogar nur flaches T nachweisbar, kein isoelektrisches oder negatives mehr. Aus dem Rahmen dieser Entwicklung fällt T_{III} heraus; es bleibt in 23 von 75 Fällen unter der Nullinie (bei Neugeborenen nur in 4 von 44 Fällen), das ist also in $^1/_3$ der Fälle. — Ich erwähnte bereits anläßlich der Besprechung der Q-Zacke, daß negatives T_{III} häufig mit tiefem Q_{III} vorkomme; diese Erscheinung fehlt bei Neugeborenen in dieser Ausprägung. Da ein Myokarddefekt als ursächliches Moment dafür nicht in Frage kommt, ist anzunehmen, daß die *Herzlage sich mit zunehmendem Alter* derart *ändert,* daß im Ekg dieser Befund zustande kommt.

Die 2 Neugeborenen, die ein negatives T_I aufwiesen, sind die beiden, die auch Extrasystolen hatten. Bei ihnen ist aber T in der 2. und 3. Ableitung von typischer Form. — Die Fälle von isoelektrischem T in Abl. I und II bieten weder sonst im Ekg noch im Geburtsverlauf etwas, das den Schluß auf Schädigung des Herzmuskels zuließe. Der Befund dürfte also bei Neugeborenen ohne besondere Bedeutung sein; dagegen wohl bei Säuglingen, weil es bei meinen Fällen nicht einmal vorkam. Anders dürfte es sich mit dem negativen T in Abl. I und II verhalten. Da negatives T_I nur zusammen mit Extrasystolen festzustellen war, bei Säuglingen aber überhaupt nicht vorkam, ebensowenig negatives T_{II} in beiden Altersklassen, kann man aus ihrem Auftreten sicher auf eine Alteration des Myokards schließen. Doch dürfte die Prognose sicher ebensogut zu stellen sein wie die der Extrasystolen, d. h. es werden sich wohl auch hier im Lauf der ersten Lebenswochen die normalen Verhältnisse wieder herstellen.

Bezüglich der *Häufigkeit der Diphasie* der P- und T-Welle konnte ich folgende Beobachtung machen. Diphasie von P ist *bei Neugeborenen* vor allem in Abl. II und III *ziemlich häufig* (in Abl. I 4mal, in Abl. II 18mal, in Abl. III 10mal), kommt dagegen bei Säuglingen kaum mehr vor (in Abl. II 4mal, in Abl. III 2mal). — Diphasie ist bei der Nachschwan-

kung auch im Neugeborenen-Ekg sehr viel seltener und fehlt ganz bei Säuglingen. Gleiche Verhältnisse liegen auch in bezug auf Zweizipfligkeit von P und T vor. Zweizipfliges P ist bei Neugeborenen ungleich häufiger; zweizipfliges T dagegen ist fast nicht mehr vorhanden und bei Säuglingen in keinem Fall mehr anzutreffen. Nur bei dem einen Neugeborenen mit Extrasystolen kam zweizipfliges P sowohl im ersten Ekg wie bei der Kontrolle nach 6 Tagen in allen 3 Ableitungen vor, ist also wahrscheinlich von Bedeutung, da die Vorhofswelle gleichzeitig sehr breit war. Im übrigen dürfte bei P Diphasie bestimmt, Zweizipfligkeit unter der Einschränkung, daß sie nicht in allen 3 Ableitungen und nicht zusammen mit träge verlaufender P-Welle vorkommt, eine Normalvariante des Neugeborenen-Ekg sein. Bei Säuglingen spricht die Seltenheit des Vorkommens gegen diese Annahme. — Diphasisches T kam zwar nur vereinzelt bei Neugeborenen vor, ist aber bestimmt eine harmlose Erscheinung, da sonst nichts Abweichendes festzustellen war. Dagegen ist diphasisches T bei Säuglingen und zweizipfliges T in beiden Altersklassen sicher außergewöhnlich. Das zweizipflige T in Abl. II und III trat bei einem 2 Tage alten Neugeborenen auf, das im Ekg noch andere Besonderheiten hatte. Klinisch und dem Geburtsverlauf nach wich es nicht von den andern ab.

Bei der *Systolendauer Q-T* konnte stets die vom Erwachsenen her bekannte *Koppelung mit der Pulsfrequenz* bewiesen werden, und zwar mit Hilfe der *Fridericia*-Formel. Entsprechend der gegenüber Neugeborenen höheren Schlagzahl der Säuglinge war bei ihnen Q-T kürzer, weswegen auch die Konstante in der Formel kleiner gewählt werden mußte. $K = 7{,}72$ erwies sich für Neugeborene als etwas klein, doch war die Differenz zwischen dem errechneten und dem ausgemessenen Wert nur in 3 Fällen größer als 0,02 Sek. Bei Säuglingen war die Konstante 6,50 auch durchweg sehr brauchbar. Sie dürfte aber ebenfalls etwas größer sein, denn die 12 Fälle, bei denen der Unterschied 0,02 Sek. überstieg, hatten alle einen zu kleinen Sollwert. Es ist andererseits wohl schwer möglich, für so verschiedene Pulsfrequenzen, wie sie bei Neugeborenen und Säuglingen vorkommen, eine Konstante zu finden, die stets übereinstimmende Werte liefert.

Die gleiche *Abhängigkeit von der Schlagzahl* gilt auch für das *Verhältnis von Herzrevolution zu Herzpause*, das bei Neugeborenen im Durchschnitt 10:3,5, bei Säuglingen 10:2,6 beträgt. Die Pulsfrequenz ist bei Neugeborenen durchschnittlich 119 Schläge in der Minute, bei Säuglingen dagegen 140.

Extrasystolen kommen *nur bei Neugeborenen* vor. Andere Untersucher fanden sie häufiger als ich, was daran liegen dürfte, daß es sich nicht um gehäufte, sondern um eingestreute ES handelt, so daß ihr Auftreten im Ekg eine Frage des Zufalls ist. — Ein Zusammenhang mit einem Geburtstrauma bestand nicht.

Die *U-Welle* kam fast *nur bei Neugeborenen* vor. — Erstaunlich ist, daß ich *respiratorische Arrhythmie* überhaupt nur bei Kindern bis zum Alter von 5 Tagen nachweisen konnte, da allerdings sehr häufig: bei 16 von 26 Kindern. Oft hat die Atmung aber auf die Zackenhöhe Einfluß, besonders von Q und S. — Die von *Doxiades* [5] beschriebene Sinuszacke kam nur bei 2 Neugeborenen vor.

Beim Vergleich des Neugeborenen- und Säuglings-Ekg mit dem des *Frühgeborenen* ergibt sich die Tatsache, daß *wesentliche Unterschiede, die dazu berechtigten, von einem charakteristischen Frühgeburten-Ekg zu sprechen, nicht bestehen.* Diese Ansicht wird auch durchgehend in der Literatur vertreten.

Die zeitlichen Abstände sind stets die gleichen mit Ausnahme einer kürzer ablaufenden Vorhofsschwankung. Sie beträgt 0,04 Sek. gegenüber 0,044 Sek. bzw. 0,048 Sek. Auch die Zackenhöhen sind nicht anders als bei den gleichaltrigen rechtzeitig geborenen Kindern. Die Eigentümlichkeit von Q, in Abl. I häufig zu fehlen und in Abl. III am tiefsten zu sein, ist ebenfalls anzutreffen. Auch T unterscheidet sich weder in Konfiguration noch Höhe von dem der entsprechenden Altersklassen bei den Säuglingen. Es ist weder flacher noch häufiger negativ. Eine Ausnahme bilden die beiden Zwillinge, bei denen die größten Ausschläge 3 mm nicht übersteigen. Sonst bieten aber ihre Ekg keine abweichenden Zeichen, ebenso wie die Kinder sich auch klinisch nicht von den andern unterschieden. Nur waren ihre Typenindices nicht negativ, wie es bei den andern der Fall war. Der Typenindex paßte nämlich sonst in seinem Wert genau zu dem bei gleichaltrigen Säuglingen. Eine verzögerte Rückbildung des Rechtsüberwiegens lag also bestimmt nicht vor. Auch der Verlauf des S-T-Stücks in Abl. I und II war der typische, so wie er im allgemeinen auch bei den beiden andern untersuchten Gruppen anzutreffen ist. Die üblichen Abweichungen in der 3. Ableitung waren nicht häufiger.

Als *Besonderheiten fallen lediglich 3 Tatsachen* auf:

1. ist bei der Kontrolle der Q-T-Strecke mit Hilfe der *Fridericia*-Formel dann eine bessere Übereinstimmung mit dem ausgemessenen Wert zu erzielen, wenn man statt der dem Alter an und für sich entsprechenden Konstanten von 6,50 die von 7,72 nimmt. Dies wäre nicht verwunderlich, wenn die Frühgeburten dieselbe Pulsfrequenz hätten wie die Neugeborenen. Das ist jedoch nicht der Fall, sondern die Schlagzahl entspricht mehr der der Säuglinge. Eine Erklärung dieser Tatsache konnte ich nicht finden;

2. ist die *stromlose Zeit* zwischen 2 Herzrevolutionen *kürzer,* als es bei gleicher Pulszahl bei Säuglingen der Fall ist;

3. kamen bei einem bereits 3 Wochen alten Frühgeborenen noch Extrasystolen vor. Weder bei meinen gleichaltrigen Säuglingen noch

bei den in der Literatur beschriebenen Fällen war ein solcher Befund in diesem Alter anzutreffen.

Zum Schluß möchte ich noch die absolute Gleichheit der Ekg der beiden *Zwillinge* in allen 3 Ableitungen hervorheben. Dies ist doppelt interessant, da die Ekg in bezug auf die Höhe der Ausschläge von der Norm abweichen, und da bei beiden kein Rechtstyp mehr vorliegt. — In der Literatur finden sich zwei einander widersprechende Beobachtungen über das Ekg eineiiger Zwillinge. *Burghard* und *Wunnerlich* [2] fanden keinerlei Ähnlichkeit, während *d'Almeida* [1] von einem Fall berichtet, bei dem die Ekg so gleich waren, daß sie in allen 3 Ableitungen zur Deckung zu bringen waren.

Interessant ist noch die Angabe über das Ekg eines $4^1/_2$ Monate alten Feten *(Easby* [10]*)*, das anläßlich der Totalexstirpation einer inkarzerierten Retroflexio abgeleitet werden konnte. In Abl. II und Brustableitung glichen die Kurven völlig denen des Erwachsenen.

Zusammenfassung.

Es wurden im ganzen 127 gesunde Kinder untersucht: 8 Frühgeburten, 44 Neugeborene und 75 Säuglinge, und die *Ergebnisse mit den bisher in der Literatur vorliegenden Befunden verglichen.* Dabei ergab sich in mancher Hinsicht die Notwendigkeit, zu berichtigen.

Alle *zeitlichen Abstände* sind kürzer als beim Erwachsenen. Sie zeigen bis zum 10. Lebensmonat keine wesentlichen Veränderungen im Sinne einer Verlängerung.

Der *Kammerkomplex* ist außer dem fast durchgehend nachweisbaren Rechtsüberwiegen, dessen Vorhandensein mit der *Schlomka*schen Formel nachgeprüft wurde, ohne Besonderheiten. R_I wird mit geringer werdendem Rechtsüberwiegen größer; gleichzeitig wird das Fehlen von S_{III} häufiger. Die übrigen Zacken bleiben in allen Gruppen gleich groß.

Die *Ausschläge von P* sind kleiner als beim Erwachsenen.

Q ist vor allem bei älteren Kindern und in der 3. Ableitung sehr tief. Von einem tiefen Q_{III} im Sinne *Pardees* kann jedoch nicht die Rede sein, da immer ein Rechtsüberwiegen vorliegt. Vielmehr dürfte der Befund auf eine Querlage des Herzens deuten.

Das *S-T-Stück* setzt bei Neugeborenen sehr häufig vertieft an. Dies ist bei Säuglingen über 5 Monaten nicht mehr nachweisbar.

T ist bei Neugeborenen nur eine flache Erhebung, sehr oft isoelektrisch, in Abl. I und III manchmal negativ. Bei Säuglingen nimmt seine Höhe zu mit Ausnahme von T_{III}; dieses ist sogar häufig negativ.

Respiratorische Arrhythmie und U-Welle fanden sich nur bei Neugeborenen. Eine Sinuszacke war nur bei 2 von 44 Neugeborenen anzutreffen. Auch die Aufnahme von Extrasystolen gelang im ganzen nur 3mal, und zwar bei 2 Kindern unter 24 Stunden und bei einer Frühgeburt im Alter von 3 Wochen.

Das *Frühgeburten-Ekg* unterscheidet sich in seiner Entwicklung durch nichts von dem der rechtzeitig geborenen Kinder, d. h. es gibt kein Charakteristikum, das berechtigte, von einem typischen Frühgeburten-Ekg zu sprechen. Die Kurven sind nicht undifferenzierter als die der normalen Neugeborenen und Säuglinge.

Ich fand fast völlige Gleichheit der Ekg eines eineiigen Zwillingspaares.

Literaturangaben.

[1] *d'Almeida:* Clin. mrd. Fac. Méd., Coimbra. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 399—400 (1929). — [2] *Burghard* u. *Wunnerlich:* Z. Kinderheilk. **45**, 56—67 (1927). — [3] *Diaz, M.:* Pediatr. espaň. **23**, 155—176 (1934). — [4] *Doxiades:* Z. Kinderheilk. **41**, 24—29 (1926). — [5] *Doxiades:* 37. Vers. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Düsseldorf, Sitzg v. 15.—19. 11. 26. — [6] *Doxiades:* Klin. Wschr. **1926 I**, 303—304. — [7] *Doxiades* u. *Vollmer:* Klin. Wschr. **1927 II**, 1801—1802. — [8] *Doxiades:* Z. klin. Med. **108**, 321—330 (1928). — [9] *Dressler:* Atlas der klinischen Elektrokardiographie mit Anleitungen zur Differentialdiagnose. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933. — [10] *Easby:* Amer. Heart J. **10**, 118—119 (1934). — [11] *Halfer:* Lattante **1**, 436—444 (1930). — [12] *Hansen:* Ugeskr. Laeg. (dän.) **2**, 832—835 (1931). — [13] *Jundell* u. *Stenström:* Acta paediatr. (Stockh.) **12**, 113—151 (1931). — [14] *Rihl:* Z. exper. Med. **50**, 93—105 (1926). — [15] *Schlomka:* Klin. Wschr. **15**, 564—570 (1936). — [16] *Schlomka* u. *Raab:* Z. Kreislaufforsch. **28**, 673—701 (1936). — [17] *Schlutz* u. *Seham:* Arch. of Pediatr. **37**, 447—448 (1920). — [18] *Seham:* Amer. J. Dis. Childr. **24**, 247—281 (1921). — [19] *Smith:* J. amer. med. Assoc. **79**, 3—10 (1922). [20] *Viale:* Boll. Soc. Biol. sper. **5**, 137 (1930). — [21] *Weber:* Die Elektrokardiographie. Berlin: Julius Springer 1935.

Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.
Vorstand: Prof. Dr. *Gg. B. Gruber.*)

Zur Kenntnis der sirenoiden, anchipodalen Mißbildungen.

Von

Dr. Friedrich Wagner.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingegangen am 15. November 1937.)

Mißbildungen haben von jeher die Menschen zur Vorstellung seltsamer phantastischer Fabelwesen angeregt. Um derartige Fabelwesen handelt es sich bei den „Sirenen", die als seltsame Lockvögel bereits bei *Homer* geschildert sind, die ferner als Seelenvögel — halb Vogel, halb Mensch —, aber auch als fischartig geschwänzte Wesen mit menschlicher Obergestalt im jonischen Kulturkreis eine Rolle spielten. Von hier aus scheint die horazische, knappe Darstellung eines sonst wohlgebildeten Weibes beeinflußt worden zu sein, das in einer Fischgestalt endet. Man hat an solche Fabelwesen des belebten Wassers gedacht, als der Name der „Sirenen" zur Benennung gewisser menschlicher Mißbildungen vor einigen Jahrhunderten herangezogen wurde, um zu bleiben bis heute[1]. Uns interessiert indes an solchen *„Monstra sireniformia"* nicht der Vergleich mit sagenhaften Wesen der griechischen Phantasie; wir wollen ihren anatomischen Bau und ihr Werden erkennen, soweit dies möglich ist, wollen den Kreis solcher Fehlbildung kennzeichnen und fragen, wieweit sie den Arzt beschäftigen können.

Man steht heute auf dem Standpunkt, daß neben den echten „Sirenen", d. h. neben Früchten mit einer Symmelie der unteren Extremitäten gewisse andere Vorkommnisse als genetisch gleichartig anzusehen sind, die man ganz speziell als „Sirenoide" benannt hat, da und obwohl bei ihnen keine fischschwanzähnliche Vereinigung der beiden Beine erfolgte. Bei beiden Formen findet man Veränderungen des caudalen Körperabschnittes. Diese können sich mehr ventral ausbilden oder aber dorsal oder endlich ventral und dorsal. Im ersten Fall kommt es vorwiegend zu Entwicklungsstörungen im Bereich des Urogenitalsystems, im zweiten des Rectums und der Skeletanteile des Körperendes. Beim Betroffensein der ventralen und dorsalen Abschnitte des Rumpfendes werden sämtliche Weichteile und Skeletteile des Unterkörpers — je nach Lage des Falles verschieden stark — ergriffen.

[1] Vgl. dazu *Gg. B. Gruber*s Darstellung der sirenoiden Fehlbildungen in *Schwalbe-Gruber:* Morphologie der Mißbildungen.

Bei der vollkommen ausgebildeten Sirene findet man am Rumpfende statt der Beine ein unpaares Organ, das am Ende *2* Füße, *1* kümmerlichen Fuß oder nicht einmal die Andeutung eines Fußes hat (Sympus dipus, S. monopus, S. apus). Es bestehen also graduelle Unterschiede in der Ausbildung dieser Organgemeinschaft. Entsprechend können die Unterschenkel paarig, die Oberschenkel unpaarig angelegt sein. In einem äußerlich unpaar erscheinenden, schwanzähnlichen Gebilde können sich trotzdem zwei gut ausgebildete, knöcherne Unterschenkel- oder Oberschenkelanteile verbergen, deren sonst nach vorn gewendeten Partien — wie Patellae, Fußspitzen usw. — hier nach hinten gerichtet sind. Stets ist in solchen Fällen der Beckengürtel durch erhebliche Formstörung an der Fehlbildung beteiligt.

Stellt man sich nun weiter vor, daß die zur sirenoiden Form führende Veränderung der unteren Gliedmaßen nicht so eng angeordnet und nicht so augenfällig in Erscheinung gekommen wäre, so würde man schließlich eine Frucht mit zwei freien Beinen haben, deren Kniescheiben und Fußspitzen aber nicht vollkommen nach hinten verdreht, sondern mehr oder minder nach außen rotiert sind. Dies liegt daran, daß die Vereinigung der Hüftgelenkpfannen sowie auch die Verdrehung der Beckenschaufeln nicht wie bei ausgesprochenen Sirenen so hochgradig ist, um eine totale Annäherung der Beine aneinander zu gewährleisten. Ein solcherart weniger auffallend mißbildetes Becken mit 2 getrennt entwickelten Beinen kann auf den ersten Blick, solange es nicht von den Weichteilen entblößt ist, als völlig gewöhnlich erscheinen. Erst bei Außenrotation der Beine fällt auf, daß die lateralen Fußränder unschwer weitgehend einander genähert werden können, wobei dann die Fersen nach vorne, die Zehen nach hinten sehen und die Fußsohlen ventral gerichtet sind.

Ein anatomisches Merkmal der sirenoiden Mißbildungen ist das häufige Fehlen unterer Wirbelsäulenanteile. Oft fehlt das Steißbein und ein mehr oder minder großer Teil des Sacrums, gelegentlich bestehen auch Mängel der Lumbalwirbel. Diese Veränderungen bedingen bei umfangreicheren Defekten eine trichterförmige Verengerung des Beckens. Beim Neugeborenen, vorausgesetzt, daß nicht seine Beine verschmolzen sind, fällt dies nicht so sehr auf. Anders ist es, bleibt ein mit einer solchen Mißbildung behaftetes Kind am Leben; denn dann tritt mit dem weiteren Wachstum die Anomalie des Beckenbaues ganz erheblich durch weitere Formänderungen des Unterkörpers in Erscheinung (sog. Dyspygie). Es ist dann häufig nicht ganz leicht, die Diagnose einer sirenoiden Entwicklungsstörung zu stellen, da es sich eben dann meistens um nicht sehr hochgradig veränderte, lebensfähige Wesen handelt.

Eine wichtige Rolle spielt in der Geburtshilfe das sog. *Litzmann*sche „Trichterbecken" als Folge mangelhafter Entwicklung der caudalen

Körperteile, besonders des Kreuzbeins. Die tiefere Ursache bildet, wie wir heute wissen, eine sirenoide Mißbildung.

Die Beckenhöhle wird nicht nur durch Sacralmängel verengt, sondern dadurch, daß die zwangsläufig geänderte Neigung der Seitenwandknochen dazu führen muß, daß die Sitzbeinknorren einander erheblich nahe kamen oder gar zusammenwuchsen.

In der Mehrzahl der Fälle findet man bei sireniformen Fehlbildungen Mängel am Urogenitalapparat.

Die *äußeren Genitalien* fehlen entweder ganz oder sind nur rudimentär angelegt. Der *Penis* kann weitgehend der Klitoris ähneln oder umgekehrt, so daß eine Geschlechtsbestimmung aus äußeren, makroskopisch sichtbaren Anzeichen auf große Schwierigkeiten stößt. Dieser Umstand hat bei Betrachtung von Sirenen und Sirenoiden gelegentlich zu der falschen Meinung geführt, es sei überhaupt der Genitalapparat aplastisch, es fehlten die Keimdrüsen. Der Penis kann an normaler Stelle völlig fehlen und dennoch vorhanden sein; er pflegt dann infolge topographischer Verdrängung als ein rudimentäres Gebilde dicht unter dem Os coccygis zu sitzen (sog. Penis subcoccygeus).

Die Vereinigung der beiden *Scrotalhälften* kann fehlen und infolgedessen der Eindruck von großen Schamlippen entstehen. Zu beachten ist deshalb unter allen Umständen das mikroskopische Bild der sorgsam zu suchenden, so gut wie immer vorhandenen Keimdrüsen, da sonst eine Geschlechtsbestimmung nicht möglich ist. Wenn das *Scrotum* überhaupt ausgebildet ist, so bleibt es doch gewöhnlich leer, da die Testikel sich meistens sehr hoch in der Bauchhöhle befinden. Die Vasa deferentia sowie die Samenblasen fehlen fast regelmäßig, besonders wenn gleichzeitig eine Nierenaplasie vorliegt.

Ebenso wie das männliche kann auch das *weibliche Genitale* erhebliche Abweichungen von der Norm aufweisen. Häufig ist der Uterus gar nicht als einheitlicher Hohlkörper vorhanden, oder er besteht als ein muskuläres Gebilde ohne offene Verbindung mit einer Vagina, falls diese vorhanden ist.

Die *Harnblase* besteht in der Mehrzahl der sireniformen Früchte aus einem nur kleinen, muskulären Hohlkörper, an dem nur selten *Ureterenostien* aufzufinden sind. Meist fehlt auch eine *Urethral*öffnung. Von dem Rectum ist die Blase häufig nur durch eine dünne bindegewebige Brücke getrennt oder es besteht eine offene Kommunikation beider Hohlorgane.

Ein *Urachus* läßt sich zumeist nicht nachweisen. Ja, sein Fehlen wird von *Feller* und *Sternberg* geradezu als ausnahmslose Regel und absolutes Kriterium für das Vorliegen einer sirenoiden Mißbildung hingestellt. Diese Ansicht mag fast regelmäßig zutreffen; aber sie stimmt nicht immer, wie z. B. Untersuchungen von *Rainer* und *Regitz* ergaben. Ob man auch den Fall von *Niemann* hierher rechnen darf, bleibt unentschieden; seine Beobachtung betraf einen Fetus mit doppelseitigem Nierenmangel und sondierbarem Harngang ohne äußerliche Kennzeichen des Sirenentums; wie aber das Becken und das Wirbelsäulenende seiner Frucht beschaffen waren, ist nicht untersucht worden. An einigen anderen Feten, die auch im vorigen Jahrhundert beobachtet wurden und bei denen heute der Verdacht einer sirenoiden Fehlbildung bestehen mag, wurde gleichfalls ein Urachus gefunden. Aber die Verwertung dieser Fälle muß hier dennoch unterbleiben, weil man damals derartige Veränderungen nicht als sirenoide zu sichern wußte und eine entsprechend genaue Beschreibung nicht stattfand. — Dagegen erscheint mir ein von *Giles* veröffentlichter Fall wichtig, der sicher als sirenoid anzuerkennen ist und bei dem ein Urachus nachgewiesen wurde.

Im Bereich des uropoetischen Apparates sireniformer Früchte kommen also die mannigfachsten Variationen vor. Am häufigsten ist völliges

Fehlen der Nieren. Es kann aber auch nur eine Niere fehlen; gelegentlich sind beide Nieren vorhanden.

Dazu ist noch zu bemerken: Bei scheinbarem völligen Nierenmangel ist es vielfach möglich, in mikroskopischen Serienschnitten durch das retroperitoneale Gewebe Nierenreste festzustellen, die an atypischer Stelle liegen *(H. Schneider)*. Hierbei findet man dann auch rudimentäre Reste von Ureteren, die mit den Nierenkelchen nicht mehr in Verbindung stehen. Bei völliger Nierenaplasie sind Ureterreste meist überhaupt nicht anzutreffen.

Am seltensten sind Fehlbildungen im Bereich der *Nebennieren.* Viele Autoren fanden bei sirenoiden Wesen keinen *After.* Statt dessen entleerte sich unter Umständen aus einer gemeinsamen Öffnung für Urethra und Rectum Kot.

In solchen Fällen war in den ersten Wochen der Embryonalzeit die normale Entwicklung der Kloake zu getrennten Behältern für Harn und Kot ausgeblieben. Dies ist, wie wir im folgenden noch sehen werden, nicht unwichtig für die Bestimmung des spätesten Termins, zu dem die Entwicklungsstörung stattfinden konnte.

Typische Fehlentwicklungen im Sinne des Themas sind sonsthin am Darmtractus sirenoider Früchte nur in geringem Maße feststellbar. Zumeist wird nur das Rectum oder der Anus von der Entwicklungsstörung betroffen; dabei können aber natürlich als nichtsyngenetisch aufzufassende Mißbildungen im Abdomen vorkommen, wie weiter unten beschrieben wird.

Rectum und Anus können auch, falls weniger der dorsale als der ventrale Teil des Körpers beeinträchtigt ist, in üblicher Form wohlgestaltet sein. Aber ein großer Teil der einschlägigen Fälle weist ein völliges Fehlen des Anus und des unteren Rectums auf, so daß oft nicht einmal eine Rima ani oder eine Einziehung der Haut an Stelle des Afters angedeutet ist. Der distale Colonteil endigt dann entweder blind oder er mündet, wie schon oben erwähnt, in den Urogenitalapparat. Diese Verbindung kann so eng sein, daß eine Sondierung nicht gelingt, sondern nur mit Hilfe des Mikroskops festgestellt werden kann.

Genau wie das Fehlen des Urachus verwerteten *Feller* und *Sternberg* auch eine *mangelnde Nabelarterie* für die Diagnose der sireniformen Mißbildungen.

Die beiden Forscher glaubten, daß jede derartige Fehlbildung immer nur *eine* statt zwei Nabelarterien habe. Dies trifft nicht unbedingt zu, wie *Frädrich* bei einer im Göttinger pathologischen Institut präparierten Sirene zeigte, die zwei Arterien enthielt. Außerdem gibt es sicher nichtsireniforme Früchte mit nur *einer* Nabelarterie, wie z. B. *Gg. B. Gruber* gelegentlich an einem arhinencephalen Cyclopen zeigte.

Nicht so selten sind andere Fehlbildungen bei derselben sirenoiden Frucht, deren Wesen unabhängig vom Beckengürtel und den Beinanlagen zu stehen scheint. Ob man sie kurzerhand als akzidentell bezeichnen darf, wird sich nicht immer so leicht entscheiden lassen. Einige Hinweise auf solche Befunde mögen dies beleuchten:

Bei der von *Niemann* präparierten Frucht fand sich, ähnlich wie in dem von mir noch zu besprechenden Fall, eine *Atresie der Speiseröhre mit Fistelbildung zwischen unterem Oesophagusteil und Trachea.* Es bestand außerdem ein *Verschluß des Duodenums* und eine *Gallenblasenaplasie.* Ich fand daneben erhebliche Fehler in der Ausbildung des Herzens.

Ein sehr interessanter Fall wurde von *Regitz* veröffentlicht. Hier trat zu den oben genannten sirenoiden Zeichen ohne Verschmelzung der unteren Gliedmaßen eine *Blasen-, Darm- und Beckenspalte.* Es ist von anderer Seite gesagt worden, diese Störung im Blasen-, Darm- und Symphysengebiet sei von der Sirenoidie unbedingt zu trennen. Indes wandelte sich hier die Einsicht.

Nach *Gg. B. Gruber* kann man solche Bildungen nicht ohne weiteres von den sirenoiden Früchten abtrennen, wie *Feller* und *Sternberg* es getan haben. Es geht nicht an, daß man die sicher vorhandenen Zeichen — *eine* Nabelarterie, fehlendes oder mangelhaftes Kreuzbein usw. — in solchen Fällen nicht berücksichtigt, Zeichen, die sonsthin für die Bestimmung der Sirenoiden wesentlich sein sollen. Übrigens zeigt ein sehr ausgesprochener Fall von *Peter Grünwald* das Zusammentreffen solchen Schizosomas (Eventration) mit sympodischer Sirenoidie. Und auch aus den Darlegungen von *Klaften* und *Politzer* läßt sich entnehmen, daß die Bestimmung der Sirenennatur nach den von *Feller* und *Sternberg* angegebenen Richtlinien zu eng ist.

Klumpfüße können bei Sirenoidie ohne Verschmelzung der unteren Gliedmaßen vorkommen; sie sind dann nicht so ungewöhnlich. Man bedenke, daß es sich um Folgen von *Wirbelsäulenanomalien* mit hypoplastischen Störungen entsprechender Rückenmarkabschnitte handelt.

An dieser Stelle ist zu sagen, daß über eventuelle Vorkommnisse von Bildungsstörungen höherer Wirbelsäulenabschnitte nicht allzuviel bekannt ist. (*Frädrich* ist am Göttinger pathologischen Institut beschäftigt, an Hand mehrerer auspräparierter Sirenen auf diesen Teil des Sirenenproblems weiteres Licht zu werfen.) Wir wissen bereits, daß atypische Blockwirbel etwa im Halsbereich *(Klippel-Feil)* oder daß Wirbelsäulenspaltung bei Sirenen gefunden werden kann. Es ist zu überlegen, ob man diese Fehler als syngenetisch oder als akzidentell ansprechen soll. *Gg. B. Gruber* neigt, wie er mir sagt, der Ansicht zu, hier syngenetische Folgen einer übergeordneten gemeinsamen Ursache der sireniformen Gestalt zu erblicken.

Daß die Mehrzahl der Sirenen und Sirenoiden absolut *lebensuntüchtig* ist, liegt auf der Hand. Es ist klar, daß die Voraussetzungen für das Leben nicht gewährleistet sind, wenn Nieren, Ureteren, Blase fehlen, oder aber wenn das Rectum nicht angelegt ist. Anders liegen die Verhältnisse indessen bei geringen Graden der Sirenoidie, wenn diese lebenswichtigen Organe nicht oder so wenig fehlgebildet sind, daß sie für das Leben ihres Trägers kein großes Hindernis bieten. Derartige praktisch wichtige Fälle, die ein höheres Alter erreichen können, findet man in den Zeitschriften für Gynäkologie und Chirurgie gelegentlich unter anderem Titel veröffentlicht.

Das *„Litzmann*sche *Becken"*, das in der Geburtshilfe eine Rolle spielt, erwähnte ich bereits; „Asakrie", „Dyspygie", „Wirbeldefekte", „Lumbosacraldeformität" das sind Titel, unter denen solche Fälle verkappter Sirenoidie laufen. *Léri* nannte ihre Träger «les insacres». Für Chirurgen und Pädiater erscheinen jene Vorkommnisse besonders wichtig, die durch eine Kloakenbildung mit evtl. Incontinentia vesicae et alvi — mannigfaltige nervöse Störungen des caudalen Körperabschnittes kommen vor — stark belästigt und gefährdet sind. Infolge der Unsauberkeit bilden sich Entzündungen der äußeren Haut sowie aufsteigende entzündliche

Affektionen des Urogenitalsystems. Eingreifende plastische Operationen werden in den seltensten Fällen möglich oder von Erfolg begleitet sein.

Für den *Neurologen* spielen diese Fehlbildungen am unteren Teil der Wirbelsäule mit entsprechender Beteiligung des Rückenmarkes insofern eine Rolle, als häufig neben der eben erwähnten Incontinentia vesicae und der selteneren Stuhlinkontinenz — diese tritt manchmal nur in Erscheinung bei durchfälligem Stuhl — Reflexanomalien an den unteren Extremitäten beobachtet werden. Hierbei sind es weniger die Patellarsehnen- als die Achillessehnenreflexe, die fehlen, da das Zentrum für letztere im Plexus sacralis, also tiefer liegt. Auch Reithosenanästhesien wurden festgestellt. Eine weitere Folge der nervösen Störungen können erhebliche Muskelatrophien an den unteren Extremitäten sein.

Neuerdings hat man für die Vorkommnisse jener geringeren Grade der Sirenoidie, deren Beine nicht verschmolzen auswuchsen, die Benennung „*Anchipodie*" eingeführt *(Feller* und *Sternberg)*; sie soll besagen, daß die Beine in ihren Hüftgelenken einander näher stehen als gewöhnlich; freilich erfüllt auch dieser Name nicht für alle Fälle das Bedürfnis, die wesentlichen Umstände zu kennzeichnen; denn wenn bei schwerem Sacral- und Coccygealfehler auch noch ein Spaltbecken besteht, können die Oberschenkel zwar in falscher Neigung in den Hüftpfannen sitzen — ganz entsprechend den Voraussetzungen echter Sirenenbildung —, aber der Durchmesser zwischen den beiden Hüftpfannen braucht keine Annäherung aneinander zu zeigen.

Beobachtungen von Kindern, die behaftet mit sirenoid-anchipodalen Veränderungen heranwuchsen, finden sich im Schrifttum. Abgesehen von einer durch *Gg. B. Gruber* bekanntgegebenen Beobachtung *Valentins* (18jährig, weiblich) ist auf folgende Mitteilungen zu verweisen:

Desfosses und *Mouchet* berichteten über ein $7^1/_2$jähriges Kind mit starker allgemeiner Unterentwicklung der unteren Körperhälfte. Bei diesem Mädchen fehlte das Sacrum vollständig. An den Oberschenkeln fiel eine extreme Abduktion und daneben eine Außenrotation auf. Die Füße standen in Equino-varus-Stellung. Von den Muskeln der Beine waren nur wenige ausgebildet, ihre Beweglichkeit erschien praktisch gleich Null. Sensibilitätsstörungen bestanden nicht. Es fehlten die Sehnenreflexe, ebenso die Plantarreflexe. Am Genitale bemerkte man, daß die großen Labien zwar normal entwickelt, aber ungewöhnlich angeordnet waren. An den kleinen Labien, der Klitoris, sowie der Harnröhrenmündung trat nichts Auffälliges in Erscheinung. Das Rectum mündete an der hinteren Scheidenwand in der Tiefe, ein eigentlicher Anus fand sich nicht. Das Kind mußte häufig Stuhl lassen und litt außerdem an Blaseninkontinenz.

Den Befund eines $7^1/_2$jährigen Jungen beschreibt *Goldhammer*. Der Junge kam in ärztliche Behandlung wegen eines Geschwürs am Penis, das infolge einer seit Geburt bestehenden Blaseninkontinenz entstanden war. Daneben litt er häufig an einer Incontinentia alvi. Der Sphincter ani klaffte 1 cm, der reflektorische Sphincterkrampf fehlte. An Stelle des Kreuzbeins besaß der Knabe ein Knochenstück, das nur in seinem oberen Teil die Form eines Wirbels hatte. Die Darmbeinschaufeln standen fast frontal. Außerdem fand sich eine Spina bifida. Der 3. und 4. Halswirbel waren knöchern verwachsen, der 4. und 5. wiesen eine deutliche

Spaltbildung auf. Anscheinend waren die Oberschenkel nach außen rotiert, da angegeben wird, daß die Kniescheiben lateral gerichtet gewesen seien. An den Unterschenkeln sowie den Glutäen bemerkte man Muskelatrophien. Beiderseits ließen sich die Achillessehnenreflexe nicht auslösen.

Bei einem von *Girard* geschilderten Mädchen von 6 Jahren fand sich eine kloakenähnliche Mißbildung. Zwischen Vagina und Rectum bestand nur eine dünne Membran. Durch Klumpfüße war das Kind sehr behindert. Auch diese Patientin litt an einer Inkontinenz der Blase und des Darmes. Im Röntgenbild stellte man ein völliges Fehlen von Sacrum und Coccyx fest. Außerdem waren der 4. und 5. Lendenwirbel teilweise miteinander verwachsen.

Es ist nicht zweifelhaft, daß es sich bei den soeben angeführten Kindern um typische sirenoide Fehlbildungen gehandelt hat, bei denen nicht unbedingt lebenswichtige Organe betroffen wurden, so daß trotz der verhältnismäßig starken körperlichen Entstellung und Behinderung ein höheres Alter erreicht werden konnte. In diesem Zusammenhang wäre es für zukünftige Beobachtungen wichtig, mit Hilfe der intravenösen Pyelographie die Feststellung zu versuchen, ob möglicherweise eine Nierendystopie oder einseitige Nierenaplasie vorliegt. Ich habe im Schrifttum über derartige Untersuchungen nichts gefunden. Eine retrograde Darstellung der Nieren durch Füllungspyelogramm scheidet im allgemeinen wegen der zu erwartenden Anomalien und wegen der daraus möglichen Gefahr für das Leben des Patienten aus.

Wenn, wie in den vorhin erwähnten Fällen zahlreiche typische, sirenoide Veränderungen vorliegen, dann stößt ihre formale Eingliederung kaum auf Schwierigkeiten. Anders liegen die Verhältnisse, wenn ein Mensch nur eines oder ganz wenige der hinweisenden Zeichen trägt und vielleicht auch diese nur in angedeuteter Form. Dann ist es außerordentlich schwierig zu entscheiden, ob es sich um eine geringfügige sirenoide Mißbildung handelt; manches Vorkommnis mag da verkannt werden, weil in diesen Fällen nur klinische Hilfsmittel für die Klärung anzuwenden sind und eine genaue pathologisch-anatomische Untersuchung später unterbleibt.

In sozialer Hinsicht spielen derartig sirenoid mißbildete Menschen eine gewisse Rolle insofern, als sie häufig, wie in den obengenannten Fällen, nicht in der Lage sind, für ihren Unterhalt zu sorgen. Sie benötigen oft dauernde Pflege, ärztliche Versorgung und auch manchmal orthopädische Apparate.

Über die *Ursache* der Sirenen und der sirenoiden Früchte weiß man nichts. Auch die heute so gern gestellte Frage der Vererbbarkeit sirenoider Veränderungen ist vorläufig nicht zu beantworten. Jedenfalls liegen keine positiven Anhaltspunkte dafür vor.

Eine eingehende Darstellung der verschiedensten Theorien über die *formale Genese* von Sirenen und sirenoiden Wesen findet sich bei *Gg. B. Gruber* in *Schwalbe-Gruber*s Morphologie der Mißbildungen.

Ein großer Teil der Autoren zog rein mechanische Einwirkungen auf den wachsenden Feten als Erklärung herbei — sei es nun, daß sie Kontraktionswellen

des Uterus oder einen Mangel an Amnionsflüssigkeit und dadurch bedingten Druck der Uteruswand auf die Frucht als Ursache annahmen. Im Gegensatz dazu dachte bereits *Geoffroy-St. Hilaire* an eine vom Feten selbst ausgehende Ursache derart, daß die anfangs wohlangelegten Extremitäten aufeinander zuwüchsen und erst sekundär miteinander verschmölzen. *Meckel* und *Kuliga* sind der Ansicht, daß bei derartigen Feten eine ungewöhnliche Wachstumsveranlagung vorliege. *Weigert* macht primär die Gefäßanomalien des Nabels für die übrigen Mißbildungen verantwortlich; diese Möglichkeit muß indes wohl schon darum abgelehnt werden, weil es einerseits sireniforme Früchte mit völlig normalen Nabelgefäßen gibt, andererseits eine Frucht nur *eine* Nabelarterie besitzen kann, ohne daß die bekannten sireniformen Veränderungen nachzuweisen sind.

Viel genannt und modifiziert wurde die Segmentaltheorie *Bolks*, aber auch sie hielt den verschiedensten Einwendungen nicht stand und mußte aufgegeben werden.

Feller und *Sternberg* klärten die formale Genese weiter dadurch, daß sie sagten, es handele sich um einen bilateralsymmetrischen Defekt der Achsenanlage des caudalen Körperabschnittes, der bei mehr ventraler Ausdehnung auch zu Bildungsfehlern im Bereich des Urogenitalsystems, bei dorsaler Ausdehnung vorwiegend zu Veränderungen des Mastdarms neben denen des Beckens bzw. der Wirbelsäule führe.

Über eines kann man ziemlich sichere Angaben machen auf Grund von exakten embryologischen Untersuchungen. Das ist der ungefähre Zeitpunkt, zu dem die ersten Zeichen fehlerhafter formaler Entwicklung in solchem Verhältnis sich bemerkbar machen. Da die Kloakendifferenzierung bis zum Ende des ersten Monats beendet ist und noch früher die Nabelschnur ihre Anlage erfährt, muß man die formale Fehlentwicklung der sireniformen Früchte in eine so frühe Zeit verlegen. Damit ist nichts ausgesagt über den Termin, an dem vielleicht die tiefere Ursache im Keimling selbst zur ersten Geltung kommt.

Anschließend berichte ich über die Einzelheiten einer von mir präparierten sirenoiden Frucht, die 10 Stunden lebte trotz erheblicher Fehlbildungen nicht nur im Bereich des caudalen Körperabschnittes, sondern auch des Oesophagus, des Duodenums und des Herzens[1]. (S.-Nr. 3/37.)

Nach freundlicher Mitteilung von Prof. *Karl Hellmuth* in Osnabrück ist das Kind als erste Frucht seiner 29jährigen Mutter am 29. 12. 36 spontan geboren worden. Der Verlauf der Schwangerschaft war durchaus gut. Die Geburt erfolgte aus linker Hinterhauptslage, irgendeine Besonderheit des Fruchtwassergehaltes fiel nicht auf. Das Kind trat leicht asphyktisch aus der Mutter aus und erhielt deswegen sofort 1,0 Lobelin. Es hat 10 Stunden gelebt. In dieser Zeit gab es weder Stuhl noch Urin von sich. Nahrung ist ihm nicht angeboten worden.

Es handelte sich um ein anscheinend reifes Kind männlichen Geschlechts, wie die spätere histologische Untersuchung der am Beckeneingang gelegenen Keimdrüsen ergab. Der *Nabelschnurrest* enthielt nur eine einzige Arterie und eine

[1] Für die Überlassung der sehr bemerkenswerten Beobachtung zum Zweck dieser anatomischen Arbeit danke ich Herrn Prof. *Hellmuth* an der Landesfrauenklinik in Osnabrück an dieser Stelle aufrichtig.

Vene. Die Arterie entsprang der linken Arteria hypogastrica. Für die äußerliche Betrachtung fehlte der Penis. Nicht einmal die Andeutung eines solchen, auch an atypischer Stelle, ließ sich feststellen. Am üblichen Ort saß ein hodensackähnliches, ziemlich normal gestaltetes, fleischiges Gebilde. Ein Anus wurde nicht gefunden. Die unteren Extremitäten erschienen in Form und Größe kaum verändert, ließen sich jedoch um ihre Achse weitgehend nach außen rotieren, so daß die lateralen Fußränder mühelos einander genähert werden konnten, die Fersen nach vorne, die Fußsohlen ventralwärts sahen. Im übrigen wies der Körper bei äußerlicher Betrachtung nichts Absonderliches auf (Abb. 1).

Abb. 1. Anblick der 10 Stunden alten, sirenoiden Mißbildung von vorne.

Nach Eröffnung der *Bauchhöhle* waren die zur *Leber* ziehende Nabelvene und die an der linken Bauchseite verlaufende Nabelarterie gut zu sondieren. In der Mitte der Bauchwand fiel ein vom Nabel bis zur Blase sich erstreckender Gewebsstreifen ins Auge, der einem Urachus außerordentlich ähnelte. Die mikroskopische Untersuchung von Serienschnitten dieses Gewebes auf das Vorhandensein eines Urachus zeitigte jedoch ein negatives Ergebnis. (Es scheint bei der Präparation dieser Gewebspartie leider ein Versehen unterlaufen zu sein, da der makroskopisch gesehene, dem Harngang gleichende Wulst auf den feingeweblichen Schnitten nicht mehr vorhanden, d. h. versehentlich wohl weggeschnitten war. Es besteht also trotz des negativen Ergebnisses die Möglichkeit, daß ein Urachus vorlag, dessen Vorkommen bei sireniformen Früchten von *Feller* und *Sternberg* allzu starr abgelehnt wird. Im mikroskopischen Bild des *Nabelschnurrestes* fand ich neben der Arterie eine zirkulär angeordnete Bindegewebssäule ohne Höhlung und Epithel, die dem sehr hypoplastischen Harnstrang entsprechen konnte.)

Sehr von der Norm abweichende Verhältnisse bestanden am *Urogenitalapparat.* (Die *Nebennieren* waren, wie fast immer in derartigen Fällen, normal ausgebildet.) Von den *Nieren* fehlte makroskopisch jede Spur, ebenso von den *Ureteren.*

Das vorhin erwähnte urachusähnliche Gewebsstück endigte in der Wand eines walzenförmigen, kleinen muskulären Körpers von wenigen Millimetern Durchmesser. Dieser Körper wurde bereits makroskopisch als stark unterentwickelte *Harnblase* angesprochen; die spätere histologische Untersuchung erhärtete diese Annahme. *Ureterenostien* oder eine *Urethralöffnung* bestanden nicht. Wie bei manchen anderen ähnlichen Früchten fand sich auch hier zwischen Blase und Rectum eine allerdings nicht offene Verbindung in Form einer derben, bindegewebigen Brücke. Diese ließ auch mit sehr feinen Sonden ein Lumen in ihrem Innern nicht feststellen. Der *Dickdarm* endete an dieser Stelle blind und war durch starke Füllung mit Meconium etwa daumendick aufgetrieben.

Charakteristisch verändert war das *knöcherne Becken*. Darauf deutete schon die abnorme Beweglichkeit der Beine hin (vgl. Abb. 2 und 3). Bei der Herausnahme der *Beckenorgane* bemerkte man eine auffällige *Verengerung des kleinen Beckens*. Diese kam dadurch zustande, daß die absteigenden Schambeinäste völlig und die unteren Sitzbeinäste weitgehend miteinander verwachsen waren und infolgedessen sich die Sitzbeinhöcker erheblich einander genähert hatten, ebenso auch die Spinae ischiadicae. Der Zwischenraum der ersteren betrug 5, der letzteren 7 mm. Außerdem waren beide Spinae durch einen derben, bindegewebigen Strang verbunden, der bei der Betastung den Eindruck einer queren, knöchernen Leiste machte, die das Becken in zwei Hälften teilte. Infolge der Tendenz der beiden Beckenhälften, sich um eine durch die Iliacalgelenke längs verlaufende Achse auswärts und etwas abwärts zu drehen, bildete jede Beckenschaufel statt einer Konkavität eine Ebene. Diese beiden Ebenen standen zueinander in einem Winkel von annähernd 90°.

Abb. 2. Wirbelsäulenende und Becken einer sirenoid-anchipodalen Frucht von hinten gesehen.

Die besonderen Verhältnisse im Bereich des knöchernen Beckens bewirkten, daß die *Hüftgelenkpfannen* auch in ihrer Lage verschoben waren, derart, daß ihre Flächen mehr nach hinten und etwas caudal schauten, außerdem einander genähert waren. Hierdurch war eine entsprechende Annäherung und Außenrotation der Beine zustande gekommen, wie sie allgemein für die typischen Fälle von sirenoider Mißbildung bzw. der Anchipodie beschrieben wird.

Die *Entwicklungsstörungen des untersten Wirbelsäulenabschnittes* erkennt man am übersichtlichsten im Röntgenbild (Abb. 3). Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule waren fehlerlos ausgebildet. Das *Steißbein* wurde auch bei der Präparation vermißt. Zu einer knöchernen Vereinigung war es zwischen dem 1. und 2., sowie zwischen dem 3. und 4. *Sacralwirbel* gekommen. Zwischen den beiden Verschmelzungswirbeln, also dem 1. und 2. Sacralwirbel einerseits, dem 3. und 4. andererseits, befand sich eine Knorpelscheibe in gewöhnlicher Art und Form. Vom 5. Wirbel des Sacrums war nur ein isolierter linksseitiger Knochenkern entwickelt. Die Wirbelbögen des 3. und 4. Kreuzbeinwirbels klafften, ebenso war es auch nicht zu einem Verschluß des Bogens am 5. Wirbel gekommen. Hierdurch war eine nicht ganz symmetrische, hauptsächlich nach der rechten Seite entwickelte Rachischisis sacralis posterior gegeben.

Dies waren die in diesem Zusammenhang wichtigen typischen Fehlbildungen. Außerdem interessieren noch einige nicht zu dem charakteristischen Bilde gehörigen

Entwicklungsstörungen. Und zwar einmal der *Oesophagus,* dessen Lumen 3,5 cm unterhalb des Kehldeckels verschlossen war. Beim Aufschneiden von der magenwärts gelegenen Seite her gab es 4,5 cm oberhalb der Kardia wiederum einen Halt. Hier fand der distale Teil des Oesophagus gleichfalls ein Ende bzw. eröffnete er sich durch eine 1 cm lange Öffnung in die Trachea, die im übrigen normale Beschaffenheit zeigte. — Bei der weiteren Untersuchung des Intestinaltrakts fand ich den Magen und den proximalen Teil des *Duodenums* infolge von Luftansammlung außerordentlich aufgetrieben, im unteren Drittel der beiden Teile eine nicht sehr enge Einziehung, die dem Pylorus entsprach. Wenige Zentimeter unterhalb des Pylorus war das Duodenum vollkommen verschlossen. Der Gallengang mündete an üblicher Stelle in den distalen Anteil des Zwölffingerdarmes, Ductus cysticus, Ductus hepaticus und Gallenblase waren nicht auffällig verändert.

Abb. 3. Röntgenbild des Wirbelsäulenendes und des Beckens der in Abb. 1 und 2 gezeigten sirenoid-anchipodalen Mißbildung.

Sehr eindrucksvoll war der Befund des *Herzens.* An diesem klaffte das Foramen ovale weit, die Vorhofscheidewand bestand aus einer dünnen, durchscheinenden Membran. Auch das Ventrikelseptum zeigte eine 3 mm im Durchmesser messende Lücke. Die Arteria pulmonalis bestand im Stammteil aus einem völlig atretischen Gewebsstück, das sich fortsetzte in eine rechte und eine linke, etwas dünnere Lungenschlagader, die ihrerseits durch den Ductus Botalli von der Aorta her mit Blut versorgt wurden. Mit einer normalen Anlage für die Semilunarklappen und den Abgang der Coronargefäße ausgestattet entwickelte sich die Aorta aus dem rechten Herzen. Die Segelklappen des linken und des rechten Herzens fand ich ohne Besonderheiten. An den übrigen Organen ließ sich nichts von der Norm Abweichendes nachweisen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es sich in dem angeführten Fall mit Sicherheit um eine typische sirenoid-anchipodale Mißbildung handelte, an der außerdem noch einige akzidentelle, nicht zu dem charakteristischen Bilde gehörige Organfehler ausgeprägt waren. Die objektive Feststellung eines Urachus gelang zwar nicht sicher, ein solcher ist aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch für diese Frucht anzunehmen.

Schrifttum.

Brack: Virchows Arch. **272**, 295 (1929). — *Brailsford, J. F.:* Brit. J. Surg. **16**, 562 (1928/29). — *Desfosses* et *Mouchet:* Rev. d'Orthop. **11** (1924). — *Drehmann:* Bruns' Beitr. **139**, 191 (1927). — *Feller* u. *Sternberg:* Virchows Arch. **280**, 649 (1931). *Frädrich, G.:* Virchows Arch. **297**, 485 (1936). — *Friedel:* Arch. klin. Chir. **93** (1910). *Giles, A. E.:* Malformation of rectum and bladder, congenital absence of both kidneys and ureters, imperforate anus, absence of right hypogastric artery, and deformed feet. Obstetrical Transactions, Vol. XXXIV, p. 129. 1892. — *Girard:* J. Bone Surg. **17**, 1062 (1935). — *Goldhammer, K.:* Z. Kinderheilk. **60**, 269 (1934). — *Gruber, Gg. B.:* Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 6, S. 65. 1925. — Mißbildungen der Harnorgane. *Schwalbe-Gruber:* Morphologie der Mißbildungen, Bd. 3, 3, S. 264. 1927. — Entwicklungsstörungen der Nieren, Harnleiter und der Harnblase. Handbuch der Urologie, Bd. 3, S. 36. 1927. — Sirenoide Fehlbildungen. *Schwalbe-Gruber:* Morphologie der Mißbildungen, Bd. 3, 1, S. 559. 1936. — *Grünwald, Peter:* Beitr. path. Anat. **97**, 418 (1936). — *Guerrero, M.:* Inaug.-Diss. Göttingen 1937. — *Hamsa, W. R.:* Arch. Surg. **30**, 657 (1935). — *Hartmann:* Leopoldina (Lpz.) **1692**, 258. — *Klaften* u. *Politzer:* Beitr. path. Anat. **98** (1937). — *Léri:* Syndrome de reduction numérique des vertèbres sacrococcygiennes. In: « Etudes sur les affections de la colonne vertébrale », p. 196 f. Paris: Masson & Cie. 1926. — *Mayer:* Z. Physiol. **2**, 36 (1826). — *München, N.:* Inaug.-Diss. Marburg 1933. — *Niemann:* Inaug.-Diss. Kiel 1895. — *Rainer:* Beitr. path. Anat. **87**, 437 (1931). — *Rogitz, A.:* Inaug.-Diss. Göttingen 1936. — *Schneider, H.:* Inaug.-Diss. Gießen 1899. — *Sternberg, H.:* Arch. orthop. Chir. **30**, 20 (1931). — *Walter, H.:* Arch. orthop. Chir. **29**, 255 (1931). Weiterhin verweise ich auf das umfangreiche Literaturverzeichnis bei *Gg. B. Gruber* in *Schwalbe-Gruber:* Morphologie der Mißbildungen Bd. 3, 1, S. 593 f. 1936.

Pathologisches Institut der Universität Göttingen.

(Aus der Heidelberger Universitäts-Kinderklinik
[Leiter: Prof. *J. Duken*].)

Zur Wirkungsweise der Apfeldiät.

Von
Dr. **E. A. Voss.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. November 1935.)

Bei den vielen Arbeiten, die sich mit der Wirkungsweise der Rohapfelkost bei Durchfallserkrankungen befassen, stehen die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Pektinstoffe im Vordergrund. Die rein mechanische Wirkung der quellenden Masse auf die Darmwand und die Innervationsverhältnisse werden verhältnismäßig wenig berücksichtigt. *Baumann* erwähnt Röntgenuntersuchungen, die sich aber lediglich auf die Passagezeiten beziehen. *Malyoth* weist auch kurz hin auf die „reizlos gleitende, peristaltikhemmende, schonende" Wirkung der „schwammigen Masse", das Hauptinteresse richtet sich aber bei ihm auch auf die Chemie der Pektine. Auf Anregung von Herrn Prof. *Moro* habe ich den Versuch einer näheren Erklärung des „gleitenden Stempels" unternommen.

Die schmerzhaften Erscheinungen und der größte Teil der subjektiven Empfindungen der Unlust im Leib, die eine Enteritis zu begleiten pflegen, besonders die außerordentlich schmerzhaften und lästigen Tenesmen bei der Ruhr werden mit Recht auf die Beschleunigung der Peristaltik und die Erregung von Antiperistaltik, sei es durch Bakteriengifte, sei es durch Zerfallsprodukte der gärenden oder faulenden Ingesta zurückgeführt. Wenn man nun größere Kinder oder Erwachsene nach der subjektiven Wirkung der Apfelmahlzeiten fragt, so erfährt man, daß oft schon nach einer einzigen größeren Mahlzeit ein angenehmes Gefühl der Sättigung eingetreten ist, der Brechreiz nachgelassen hat, und die kolikartigen Schmerzen ziemlich prompt verschwunden sind. Bei Säuglingen hat man ebenfalls den Eindruck, daß nach wenigen Mahlzeiten eine erhebliche Minderung der Schmerzen und überhaupt eine Beruhigung des Darms erfolgt. Eine sehr wichtige Beobachtung in dieser Richtung ist die, daß der prompte Erfolg der Diät fast ausschließlich bei den wenigen Patienten ausbleibt, die den Apfelbrei nur gezwungen essen und infolgedessen ein zu geringes Quantum aufnehmen. *Heisler* hat schon bei der ersten Empfehlung der Apfeldiät gefordert, daß die Patienten soviel wie möglich zu sich nehmen sollen, da kleine Portionen wenig Nutzen bringen. Das von *Moro* angegebene Tagesquantum stellt ja auch jedesmal eine beträchtliche Mahlzeit dar. Andererseits findet man in der Literatur

keinerlei Warnung vor Übertreibung. *Wiskott* rät zwar, bei Säuglingen mit der Darreichung von Aplona etwas vorsichtig zu beginnen und erst am nächsten Tag zu steigern, gibt aber als einzigen Grund für diese Vorsicht an, man habe den Eindruck, daß es so besser ginge. Sonst finden sich nirgends auch nur Andeutungen über Schädigungen nach zu reichlicher Aufnahme des Breies.

Wenn also offensichtlich Beziehungen bestehen zwischen der Menge der genossenen Apfelkost und der Promptheit der Wirkung, so wird man in erster Linie die Erklärung dafür in mechanischen Momenten suchen. Bei dem Zustand nun, der umgekehrte Verhältnisse schafft, dem akuten Hunger, ergeben die Untersuchungen der Physiologen bemerkenswerte Parallelen zu der Motorik des Darms beim Durchfall. Die tetanischen, mit Knurren und oft genug mit Schmerzen einhergehenden, Kontraktionen des Magens, die ihrerseits das Hungergefühl verursachen, sind jedem aus eigener Erfahrung bekannt. Tierphysiologische Beobachtungen von *Magnus, Catel, Andrejew* und *Nikoljskaja* am Dünndarm während des akuten Hungers ergeben zusammengefaßt etwa folgendes: Frequenz und Intensität aller Bewegungsarten am Darm steigen rasch an und erreichen am 5. bis 6. Tag ihren Höhepunkt, zu diesem Zeitpunkt führt der Darm außerordentlich lebhafte Kontraktionen aus. Heftige, antiperistaltische Wellen sind auch beobachtet, ferner eine Reihe atypischer Darmbewegungen unklarer Natur. Der normale Zustand wird erst 5—8 Tage nach Wiederaufnahme der Fütterung erreicht. Darüber hinaus berichtet *Rosenstern*, daß es bei hungernden Hunden zu Entleerung blutiger Stühle kommt.

Von dieser Seite aus gesehen ist die Leerstellung des Darms durch Teepause also nicht als ideale Heilmaßnahme zu betrachten. Das eine Ziel der Behandlung, die Entfernung der angenommenen Noxe, wird mit Sicherheit erreicht, an Stelle der schädlichen, peristaltikerregenden Produkte tritt aber das mit ähnlichen Wirkungen behaftete mechanische Moment des akuten Hungerzustandes mit seinen nicht zu vernachlässigenden subjektiven Nachteilen. Was den Dickdarm anbetrifft, so weiß man schon aus klinischer Erfahrung, daß die Tenesmen um so häufiger und schmerzhafter sind, je geringer der Füllungsgrad des Rectums ist und je kleiner die entleerten Portionen sind. Der Vorteil der Leerstellung wird also geschmälert durch die Erregung von Hungerperistaltik. Einen geringeren Fehler in diesem Sinne wird schon die Fütterung von Schleimsuppe darstellen, die als etwas konsistentere Masse eine gewisse Füllung des Darmlumens gewährleistet. Die *Catel*schen Meerschweinchenversuche über die peristaltikhemmende Wirkung einer kohlehydratreichen Kost und mineralarmer Nahrung können vielleicht als Argument hier angeführt werden. Die Beobachtungen sind aber erst nach längerer Durchführung solcher Kostarten gemacht worden, also für diese Frage nicht eindeutig zu verwerten.

Der Versuch einer Deutung der mechanischen Wirkung der Apfelkost ist auf Grund dieser einfachen Überlegungen kein weiter Schritt mehr. Der Apfelstuhl erscheint als auffallend voluminöse, halb geleeartige, halb schwammige Masse. Die Masse des Stuhls ist eine Folge der hohen Wasserbindungsfähigkeit der Bestandteile des Apfels, die Konsistenz eine Folge starker Quellung der Cellulosen und namentlich der Pektinstoffe. Dieser Quellungsvorgang, der zu einer Zeit stattfindet, in der sich der Brei im Dünndarm befindet, und der langsam vor sich geht, wird zu einer vorsichtigen Dehnung der Darmwand führen, und darauf kommt es mir bei diesem Erklärungsversuch an. Der mechanische Dehnungsreiz vom Darmlumen aus spielt nach Ansicht der Physiologen für den komplizierten Ablauf der normalen peristaltischen Welle die wichtigste Rolle. *Trendelenburg* und *Bauer* sehen in Übereinstimmung mit anderen diesen Dehnungsreiz als *den* physiologischen Reiz für die glatte Muskulatur überhaupt an, im Gegensatz z. B. zum chemischen Reiz. Eine Überschreitung der physiologischen Reizschwelle durch übermäßige Dehnung brauchen wir bei der langsamen Quellung der Apfelmasse nicht zu fürchten. Die zunehmende Belastung der Ringmuskulatur ist gleichsam die erste Phase der peristaltischen Bewegung, sie bewirkt eine Tonusänderung im Sinne des *v. Uexküll*schen Gesetzes, d. h. oralwärts von der Dehnung steigt der Tonus, während er cöcalwärts abnimmt. Bei Erreichung des sog. kritischen Punktes setzt die Welle und die Verschiebung des Inhaltes dann ein. Wir vergleichen also den Quellungsvorgang mit der gleichmäßigen vorsichtigen Dehnung der Darmwand vom Lumen aus im Experiment und gelangen zu dem Schluß, *daß die quellende „schwammige Masse" des Apfelbreies im Dünndarm einen physiologischen Reiz für den regelrechten Ablauf einer peristaltischen Welle darstellt.*

Diese Ausführungen enthalten auch eine Erklärung für die klinische Beobachtung, daß ungenügende Zufuhr der Apfeldiät eine mangelhafte Wirkung auf den Durchfall hat. Bei zu geringen Mengen kommt die erwünschte vorsichtige Dehnung vom Lumen aus und die dadurch bedingte Steuerung des Mechanismus der Darmbewegungen infolge Beeinflussung der Tonusverhältnisse nicht oder nur unvollständig zustande, der physiologische Reiz fehlt, der Darm kommt nicht zur Ruhe.

Die oben erwähnten Beobachtungen über die Dehnung der Ringmuskulatur vom Lumen aus als physiologischen Reiz sind auch am Darm, der sich in Erregung befand, angestellt, man wird sie also auch auf den Zustand bei Durchfall als zutreffend ansehen dürfen. Es erhebt sich noch die Frage, auf welche Weise die erstaunlich prompte Beruhigung des Darms auch bei Ruhrerkrankungen und anderen Colitiden, die ausschließlich den Dickdarm betreffen, zustande kommt. Eine einzige Rohobstmahlzeit pflegt zu einer Zeit, wo der Dickdarm noch nicht erreicht sein kann, so daß der für den Dünndarm angenommene Wirkungsmechanismus nicht in Frage kommt, die Tenesmen schon günstig zu

beeinflussen. Überhaupt wird man nach Eintritt des Apfelbreies in den Dickdarm die Quellung nicht mehr als mechanisches Moment in Anspruch nehmen können, weil sie zu dieser Zeit schon beendet ist. Für den Dickdarm gelten auch andere Werte für den Füllungsdruck. Nach *Straub* und *Schild* wirkt erst ein Wasserdruck von 10 cm als Dehnungsreiz beim Meerschweinchendickdarm im Vergleich zu 4—9 cm für den Dünndarm. Dagegen kennt man aus zahlreichen Tierversuchen enge Wechselbeziehungen zwischen oberen und unteren Darmabschnitten. Zunächst kann man das oben erwähnte *v. Uexküll*sche Gesetz hier auch anführen, das von *Bayliss* und *Starling* genauer studiert und „Law of the intestine" genannt wurde. Danach bewirkt der Dehnungsreiz auf den Darm durch Vermehrung seines Inhaltes eine Erregung oberhalb und eine Hemmung unterhalb der gereizten Stelle. Außerdem sei auf die zahlreichen, von *Catel* zusammengestellten reflektorischen Beeinflussungsmöglichkeiten des Dickdarms durch Vorgänge in den höher gelegenen Abschnitten verwiesen. Demnach ist die Annahme einer Beruhigung des Dickdarms infolge physiologischer Steuerung der Dünndarmmotilität mit dem mechanischen Reiz der Dehnung vom Lumen aus berechtigt.

Wenn man nun die absorbierende Tätigkeit der Apfelmasse, die an anderer Stelle und besonders einleuchtend von *Malyoth* mit eingehender Berücksichtigung der Pektine bei dieser Betrachtung zu Hilfe nimmt, so kommt man zu folgendem Schluß: Bei der Passage durch den Darm werden durchfallserzeugende Noxen durch Absorption und Neutralisation beseitigt, *an Stelle des pathologischen, erregenden Reizes tritt der physiologische, beruhigende, steuernde Reiz der Dehnung der Darmwand durch den Inhalt.* Letztere zusätzliche Wirkung kennzeichnet auch den Vorzug der Apfeldiät gegenüber der früheren Behandlungsmethode durch Leerstellung des Darms in einleuchtender Weise.

Zum Beweise dieser Darlegungen stehen eine Anzahl von uns angestellter eingehender Röntgenuntersuchungen zur Verfügung. Untersucht wurde die Darmpassage gesunder Kinder und Säuglinge mit folgenden Passagestoffen: Geriebener Apfel, Apfelsuppe, Aplona, Apfelmus (gekocht), Pektin in Form von Santuron, Santuron + Cellulose (Cellogen der Fa. Chem. Fabrik, Tempelhof). Die erhobenen Befunde wurden in Beziehung gesetzt zu den bekannten Daten von Durchleuchtungen mit gewöhnlichem Kontrastbrei und untereinander verglichen. Insgesamt betrug die Zahl der untersuchten Kinder 50. Es waren durchweg darmgesunde Kinder, da es ja nur darauf ankam, die Wirkung der betreffenden Stoffe auf die Darmmotorik überhaupt zu beobachten, und wie gesagt, der zur Frage stehende Dehnungsreiz in gleicher Weise auf den ruhenden Darm wie auf den in Erregung befindlichen nach den Feststellungen von *Trendelenburg* und *Baur* zu wirken scheint. Eine kurze ergänzende Reihe von Durchleuchtungen ruhrkranker Kinder am zweiten oder dritten Tag der Apfeldiät bestätigten unsere Annahme, daß sich ganz

gleichlautende Befunde ergeben würden, so daß wir aus naheliegenden Gründen auf weitere vergleichende Untersuchungen mit den übrigen genannten Stoffen verzichtet haben.

Bezüglich der Technik erhob sich zunächst die Frage nach der Menge und Qualität des beigemischten Kontrastmittels. Bekanntlich bestehen Unterschiede in der Passagezeit zwischen wismuthaltigen Mitteln und Bariumverbindungen, und diese sind untereinander in der Wirkung nicht ganz gleich. Dieser Versuchsfehler schien uns aber von geringerer Bedeutung zu sein als die Veränderung der Verhältnisse durch die Menge des Bariumzusatzes. Die vorbereitenden Ermittelungen ergaben, daß Mengen bis zu 10% nennenswerte Unterschiede nicht verursachen, so daß eine 6%ige Mischung mit Citobarium als Fehler vernachlässigt werden kann. Es ergeben sich natürlich weniger konstrastreiche, aber keineswegs weniger aufschlußreiche Bilder.

Für die Beurteilung der Beschleunigung oder Verlangsamung der Darmpassage kommt es nicht so sehr auf die Feststellung der Zeit an, innerhalb welcher der Kontrastbrei einen bestimmten Punkt des Darmkanals erreicht hat, sondern auf die Bestimmung des Zeitpunktes, nach der die Durchwanderung des Inhaltes für den betreffenden Darmabschnitt beendet ist. Wenn man nur die Geschwindigkeit der Passage der Spitze der Kontrastsäule ermittelt, ergibt sich für Apfelbrei tatsächlich eine mäßige Beschleunigung gegenüber den Normalwerten, namentlich im Bereiche des Dünndarms. Der Eintritt in den Dickdarm beginnt schon in der 4. Stunde, zu einer Zeit also, wo der Magen noch eine mittlere Füllung zeigt. Für die Beendigung der Passage der einzelnen Abschnitte gelten folgende Durchschnittszahlen für Apfelbrei bei Kleinkindern: Magenentleerung frühestens nach 4 Stunden, meist erst nach 5 Stunden; der Beginn der Entleerung setzt regelmäßig schon nach 10—15 Min. ein. In der ersten Stunde geht die Entleerung anscheinend wesentlich rascher vor sich als in der folgenden Zeit, wahrscheinlich auch eine mechanische Wirkung infolge der prallen Füllung des Magens und Dehnung der Muskulatur vom Lumen aus. Die Magenverweildauer ist also im ganzen eher verlangsamt, entsprechend den Feststellungen *Langers* für verschiedene Gemüsearten. Die Dünndarmpassage pflegt nach 8 Stunden beendet zu sein, vor der 7. Stunde ist immer noch eine größere Anzahl von Dünndarmschlingen gefüllt. Im Dickdarm ist zu dieser Zeit der Brei bis zur Flexura lienalis vorgedrungen, hier geht die Passage also wiederum erheblich langsamer vor sich. Die Dickdarmentleerung zeigt überhaupt keine bemerkenswerten Besonderheiten. Natürlich zeigen diese Werte im einzelnen Fall Schwankungen nach oben und nach unten, ohne aber von den von *Rieder* angegebenen Zahlen stark abzuweichen, lediglich der Fortschritt der Spitze zeigt ein rascheres Tempo als gewöhnlich.

Für die übrigen untersuchten Stoffe kann man mit Ausnahme des reinen Pektins in Form von Santuron, auch bei Zusatz von Cellulose

(Cellogen Tempelhof), dieselben Passagezeiten feststellen. Bei Santuron ist sowohl der Beginn als auch die Beendigung der Entleerung sämtlicher Abschnitte beschleunigt. Die Dünndarmpassage dauert nicht mehr als 5 Stunden.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Passage für Apfelbrei den Normalzeiten für die üblichen Kontrastmittel weitgehend angepaßt ist. Im übrigen lassen sich aus der Passagezeit doch keine wichtigen Schlüsse hinsichtlich der Wirkungsweise ziehen. Die Zeit, innerhalb welcher der erste Apfelstuhl entleert wird, schwankt auch um mehrere Stunden, und es bestehen nach den klinischen Beobachtungen auch keine Beziehungen zwischen zeitlichem Auftreten des Apfelstuhls und therapeutischer Wirkung in dem Sinne, daß der prompt erscheinende Stuhl einen weniger günstigen Erfolg der Kur vorauszusagen vermag. Für die Vorstellung über die Wirkungsweise interessiert uns nicht die Geschwindigkeit der Beförderung, sondern die Steuerung der Motorik im Sinne des normalen Ablaufs der peristaltischen Welle.

Wesentlich erscheint uns die Passagezeit am Ende der Apfelkur. Messungen mit der üblichen Bariumaufschwemmung in Wasser nach Durchführung von 2 Apfeltagen ergeben auch tatsächlich eine erhebliche Verlängerung der Gesamtpassagezeit. Das wäre nichts Neues, nachdem man am Krankenbett häufig genug sieht, daß Ruhrkranke in der Zeit der Übergangskost nach Apfelkur mehrere Tage lang verstopft sind. Wichtig ist aber, daß alle Darmabschnitte an der Verlangsamung beteiligt sind, nicht nur der Dickdarm, wie man erwarten könnte. Die Dünndarmpassage beträgt 10—14 Stunden! Wenn also die Messung der Passagezeit für die Beurteilung der Wirkungsweise der Apfelkost nur von untergeordneter Bedeutung erscheint, allenfalls nur kleine Teilfragen zu beantworten gestattet, so ist eine zweite Beobachtung, die sich auf den Abbildungen sehr eindrucksvoll zeigen läßt, um so wichtiger. Sie betrifft wiederum in erster Linie den Dünndarm. Bei der Durchleuchtung mit üblicher wäßriger Bariumaufschwemmung findet man, daß der Kontrastbrei jeweils nur eine mäßig große Anzahl von zusammengelegenen Dünndarmschlingen füllt. Zwischen den einzelnen Schlingen finden sich mehr-weniger große Zwischenräume. In der ersten Stunde pflegt ein Teil des oberen Dünndarms im linken Oberbauch, später die Schlingen in der Mitte des Unterbauches und in den letzten Stunden der Dünndarmpassage der unterste Abschnitt in der rechten Unterbauchgegend dargestellt zu sein. Die vorher durchwanderten Teile zeigen noch oft Reste von Kontrastbrei als Relief der Falten, die man als Fiederung bezeichnet. Ein wesentlich anderes Bild zeigt nun geriebener Apfel: Eine sehr viel größere Anzahl von Darmschlingen ist gleichzeitig gefüllt; nach 3—4 Stunden sieht man nicht nur in einem bestimmten Bezirk des Abdomens eine Ansammlung von Kontrastbrei, sondern der gesamte Dünndarm erscheint sozusagen von Anfang bis zum Ende kontinuierlich

Abb. 1. Große Apfelmahlzeit + 6 % Barium. Fortlaufende Füllung zahlreicher Dünndarmschlingen ohne Lücken. Pralle Spannung der Darmwand.

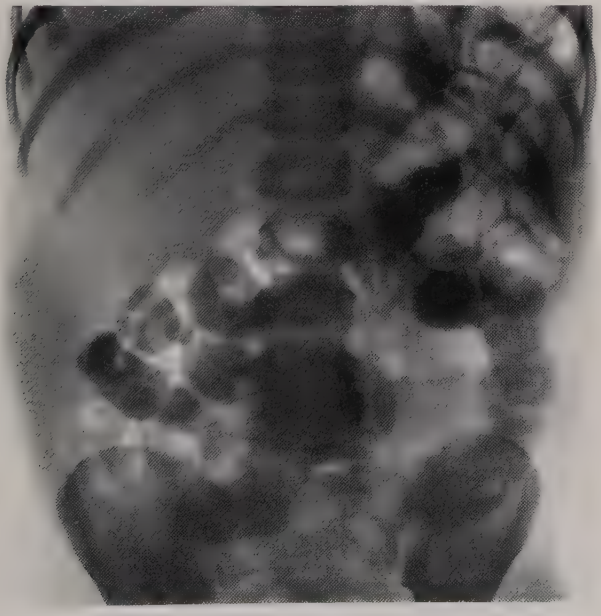


Abb. 2. Kleine Apfelmahlzeit + 6 % Barium. Nur geringe Zahl prall gefüllter Schlingen.

angefüllt (Abb. 1). Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß eine genügende Menge Apfelbrei auf einmal gefüttert wird. Die vorstehende Abb. 2 zeigt den Dünndarm 3 Stunden nach einer kleineren Apfelmahlzeit, wo auch nur eine relativ geringe Anzahl von Darmschlingen gefüllt ist. Ein Vergleichsbild bei einfacher Bariumpassage ist des Raumes wegen fortgelassen und wird als bekannt vorausgesetzt. Dagegen ist der Vergleich mit den folgenden Abb. 3—5 einprägsam genug. Hier liegt die Kontrast-

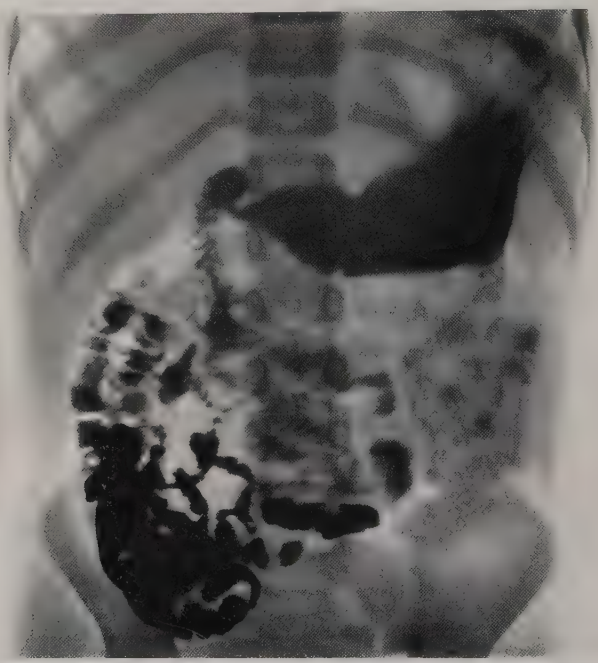


Abb. 3. Santuron + 6% Barium. Spastische kontrahierte Dünndarmschlingen. Mangelhafte Entleerung, Reste haften noch an den Falten. Große Lücken.

masse auf einem kleinen Abschnitt im Abdomen beisammen, der größte Teil des Dünndarms ist offenbar frei von Inhalt. Namentlich auf der Aufnahme mit reinem Pektin (Santuron) läßt sich der Unterschied eindeutig erkennen (Abb. 3). Bei Mischung von Santuron mit Cellulose (Cellogen, Abb. 4) in einem Verhältnis, das der Zusammensetzung im Apfel entsprechen würde, ähnelt der Füllungszustand schon mehr dem des geriebenen Apfels, kommt aber nicht annähernd an ihn heran. Übrigens geht aus der Abbildung in der Arbeit von *Baumann*, die das Fortschreiten der Kontrastmasse für jede Stunde zeichnerisch darstellt, ebenfalls deutlich hervor, daß bei der Untersuchung mit Rohobst bzw. Aplona jeweils ein längerer Darmabschnitt fortlaufend gefüllt ist als bei den Kontrolluntersuchungen mit Milchmischungen. Dieser unseres Erachtens

sehr wichtige Umstand wird von *Baumann* aber nicht besonders beachtet. Wir heben ihn deswegen hervor, weil die damit bewiesene langanhaltende Einwirkung der Apfelmasse auf große Teile des Darms unsere Vorstellung über den therapeutischen Erfolg doch wesentlich fördert. Wohl schreitet der Inhalt rasch vorwärts, wie die Passagemessungen zeigen, so daß Stauung und Gärung mit allen ihren Folgen verhindert werden, die Säule der Apfelmasse bricht aber nicht ab, es entstehen keine Lücken

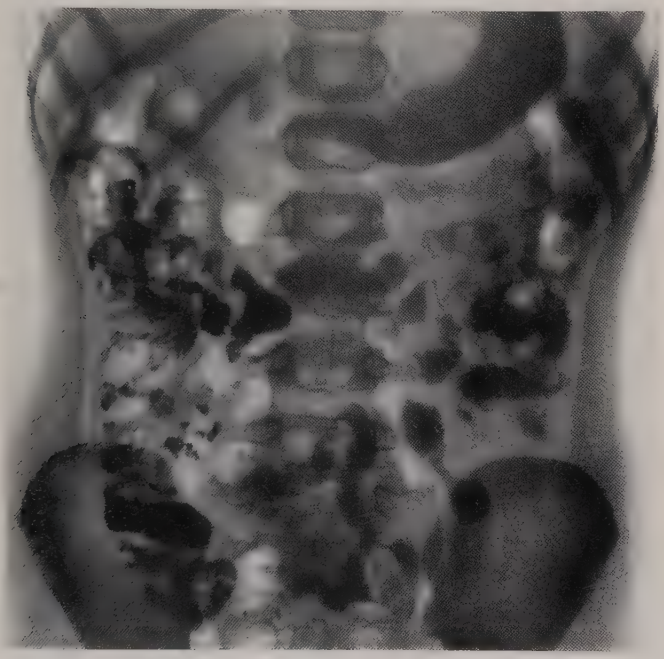


Abb. 4. Santuron + Cellogen + 6 % Barium. Große Lücken in der Füllung, stellenweise Spasmen. Mangelhafte Entleerung der passierten Partien.

in der Füllung der aufeinanderfolgenden Darmschlingen. Auf diese Weise wird sowohl die kontinuierliche Ausübung des physiologischen Dehnungsreizes vom Lumen aus gewährleistet, als auch ein lang dauernder inniger Kontakt der Darmschleimhaut mit dem absorbierenden Inhalt, und schließlich ist auch auch die verlängerte Einwirkung der im Apfel enthaltenen chemisch wirksamen Substanzen als beachtlicher Vorteil anzusehen.

Die von *Moro* in seiner ersten Veröffentlichung vermutete und als „gleitender Stempel" bezeichnete Wirkung läßt sich ebenfalls aus den Röntgenbildern anschaulich ableiten. Die pralle Spannung der einzelnen Darmschlingen in Abb. 1 und 2 wird jedem im Vergleich zu den anderen Aufnahmen ohne weiteres auffallen. Der bildliche Vergleich

mit einem Stempel drängt sich einem nachträglich geradezu auf, und die Vorstellung der grobmechanischen Ausputzung des Lumens vom schädlichen Inhalt wird fast handgreiflich. Nirgends finden sich spastische Kontraktionen einzelner Schlingen wie bei den anderen Bildern. Die oberen bereits durchglittenen Partien des Darms sind völlig entleert und sauber, an keiner Stelle sieht man Fiederung als Ausdruck der den Falten

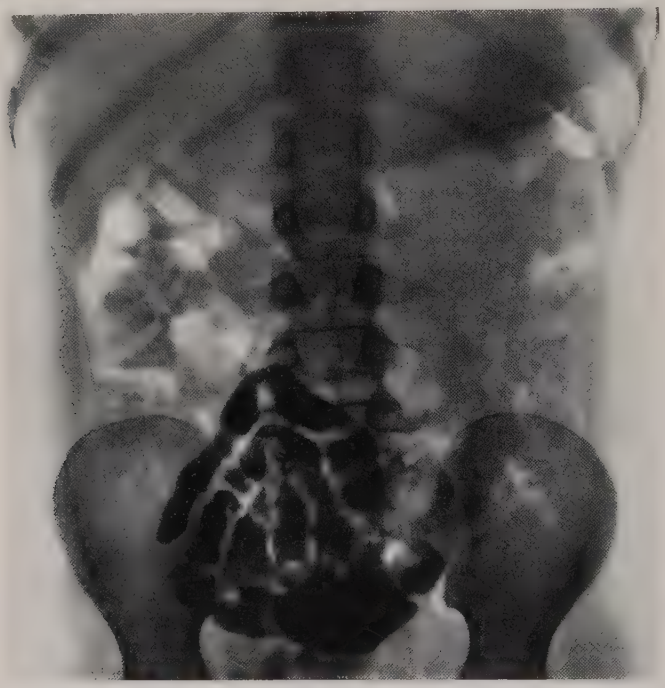


Abb. 5. Gekochter Apfel + 6 % Barium. Geringe Anzahl kontrahierter Darmschlingen.

anhaftender Reste, alle Winkel erscheinen wie ausgefegt. Bemerkenswert ist, daß dieser Umstand auch für Abb. 2, also für kleine Apfelmahlzeiten zutrifft.

Die pralle Spannung der einzelnen Darmschlingen kann man mit gewissen Vorbehalten geradezu als Übertragung der erwähnten Dehnungsexperimente am überlebenden Tierdarm von *Trendelenburg*, und von *Baur* als physiologischen Reiz für die Auslösung einer normal ablaufenden peristaltischen Welle auf den lebendem Menschen ansehen. Jedenfalls veranschaulichen die Bilder die Spannung der Darmwand in ausgezeichneter Weise. Wiederum zeigt ein Vergleich mit den übrigen Bildern, daß bei keinem der Vergleichsstoffe eine derartige Dehnung zustande kommt. Hier findet man schmale, teils spastisch kontrahierte Schlingen, andererseits Lücken zwischen den einzelnen Schlingen, ferner an den entleerten Schlingen fast immer die Fiederung.

Zusammenfassend ergibt die Röntgenuntersuchung mit Rohapfel an Kleinkindern und Schulkindern folgende Befunde:

1. Die Passagezeit, d. h. der Termin der Beendigung der Durchwanderung eines Darmabschnittes entspricht ungefähr den mit einfacher Bariumaufschwemmung ermittelten Werten. Die Passagegeschwindigkeit nimmt analwärts ab, sie kann im Dickdarm sogar herabgesetzt sein. Die Spitze der Kontrastsäule erreicht allerdings wesentlich rascher die unteren Darmabschnitte als Bariumbrei ohne Rohapfel.

2. Nach vorausgegangenen Apfeltagen ist die Darmpassage für Bariumbrei stark herabgesetzt, die Dünndarmpassage ist an der Verlangsamung in demselben Maße beteiligt wie der Dickdarm.

3. Bei Rohobst sind wesentlich mehr Darmschlingen auf einmal gefüllt als bei anderen Substanzen, die Wirkung des Inhaltes auf die einzelnen Darmabschnitte ist also verlängert, ohne daß es zur Stagnation kommt. Die Füllungsmasse wird während des Aufenthaltes im Darm durch Quellung und verstärkten Saftfluß *(Baumann)* vermehrt.

4. Die Füllung der langen Abschnitte ist kontinuierlich, Lücken zwischen einzelnen gefüllten Schlingen sind nicht zu beobachten.

5. Die gefüllten Darmschlingen zeigen eine pralle wurstartige Spannung, niemals spastische Kontraktionen, also eine gleichmäßige Dehnung.

6. Die durchwanderten Darmpartien sind völlig entleert, man findet nie der Schleimhaut anhaftende Reste von Kontrastmasse.

7. Vergleichsuntersuchungen mit gleichen Mengen der einzelnen Bestandteile des Apfels bzw. mit gekochtem Apfelbrei ergeben gegensätzliche Befunde.

Punkt 2—5 veranschaulichen die Stempelwirkung, die grobmechanische Säuberung des Darms. Die Befunde bestätigen den Erklärungsversuch der mechanischen Wirkungsweise im Sinne einer Dehnung der Darmwand vom Lumen aus als physiologischen Reiz für die Steuerung der unkoordinierten Darmmotorik und für die Auslösung einer normalen peristaltischen Welle.

Untersuchungen mit der Apfelsuppe an Säuglingen ergeben wesentlich andere Bilder. Von verschiedenen Autoren wird in der Apfeldiät gegenüber der üblichen Methode kein Fortschritt erblickt, und auch bei uns hat sich im Laufe der Zeit bei Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr die Teepause und stufenweise Steigerung einer Heilnahrung als sicherste Methode erwiesen. Für jüngere Säuglinge stellt ja die Apfelsuppe etwas völlig Neues dar, und man kann annehmen, daß die an Rohfaser reiche Kost einen ungewohnten Reiz auf den Darm ausübt, so daß es nicht zu einer physiologischen Steuerung der Motorik im erwähnten Sinne kommt, sondern der mechanische Reiz der groben Rohfaser auf die Schleimhaut überwiegt und eher zu einer pathologischen Reaktion führt. Übereinstimmend mit *Baumann* finden wir eine deutlich beschleunigte Passagezeit in den ersten Lebensmonaten, auch die darmgesunden Kinder zeigen

ein ähnliches Verhalten. Die pralle Spannung der Därme war durchweg auch vorhanden, dagegen fanden sich fast regelmäßig auf den Bildern spastische Kontraktionen, wie wir es bei größeren Kindern für Apfelbrei nie gesehen haben. Außerdem waren größere Abschnitte ohne Füllung mit Kontrastmasse, man konnte auch mehrfach starke Luftfüllung dieser Abschnitte beobachten, ein Befund, der ebenfalls so gut wie nie bei größeren Kindern erhoben wurde.

Die für kleine und größere Kinder als günstig angesehenen Röntgenzeichen sind also nicht im gleichen Maße ausgeprägt, es finden sich sogar Bilder, die als unerwünscht bezeichnet werden müssen, nämlich Spasmen und Blähungen. Je jünger die Säuglinge waren, um so deutlicher prägten sich diese Zeichen aus. Dadurch finden unsere klinischen Beobachtungen, wonach wir lieber bei Kindern im ersten Lebenshalbjahr, die in gesunden Tagen auch noch keine Beikost erhalten, auf die Behandlung der Ernährungsstörung mit Rohapfel verzichten, an Hand der Röntgenuntersuchungen ihre Bestätigung. Andererseits stellt das klinische Versagen der Apfeldiät bei jungen Säuglingen in diesem Zusammenhang eine Stütze für die Richtigkeit unserer Überlegungen und Röntgenuntersuchungen der mechanischen Wirkung des Rohobstes im späteren Lebensalter dar.

Schrifttum.

Baumann, Th.: Abh. Kinderheilk. **1936**, H. 42. — *Catel, W.:* Normale und pathologische Physiologie der Bewegungsvorgänge im gesamten Verdauungskanal, I. Teil. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Malyoth, G.:* Klin. Wschr. **1931 II**, 1159; **1934 I**, 51. — *Rosenstern, J.:* Erg. inn. Med. **7**, 332 (1911). — *Trendelenburg, F.: Bethe-Bergmanns* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. 1927.

Heidelberger Universitäts-Kinderklinik.

(Aus der Univ.-Kinderklinik München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *v. Pfaundler*].)

Altersverteilung und wechselseitige Beziehungen der kindlichen Tuberkuloseformen[1].

Von

H. Hammel.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. November 1937.)

Wenn *v. Hayek* den Verlauf der kindlichen Tuberkulose (Tbc.) eine Gleichung mit vielen Unbekannten nennt, so können wir die einzelnen Summanden und Faktoren dieser Gleichung doch wenigstens der Qualität nach wohl zum größten Teil beurteilen, obgleich sich über ihre quantitative Bedeutung die einzelnen Forscher noch nicht einig sind. Die wichtigsten dieser, den Tbc.-Verlauf gestaltenden Faktoren, möchte ich kurz anführen:

Erste und unbedingte Voraussetzung zur Erkrankung an Tbc. ist das Eindringen der spezifischen pathogenen Bacillen. Ob wir wirklich von unterschiedlicher Virulenz der natürlich vorkommenden Bacillen reden dürfen, oder ob diese „Virulenz" nur eine Funktion des befallenen Organismus darstellt, ist schon strittig. Wollen wir unter Virulenz das Maß der krankmachenden Kraft eines Bacillenstammes verstehen, dann ist das Äquivalent des gegen die Krankheit kämpfenden Organismus seine sog. *Resistenz*. Diese stellen wir uns teils ererbt, teils erworben vor. Den letzteren Anteil müssen wir abermals gliedern in eine durch den allgemeinen Lebenskampf, durch unspezifische Infektionen, durch zielbewußte Pflege und körperliche Ertüchtigung usw. gewonnene Resistenz, und in die erst durch den spezifischen Bacillus gegen diesen ausgelöste Immunität.

Für die Größe der erworbenen spezifischen Resistenz ist nach *Redeker* von größter Bedeutung die Art und das Ausmaß der Tbc.-Gefährdung. Diese ist bestimmt durch das Zustandsbild der Tbc.-Krankheit der Ansteckungsquelle, durch die Art der Exposition, durch den Zeitpunkt und vielleicht auch durch die „*Massivität*" der Erstinfektion. Nach *Redeker* ändern sich Verlauf und Prognose der Kindertbc. ganz entscheidend je nachdem ob intrafamiliärer, intradomizilärer und innig freundschaftlicher Verkehr oder mehr oder weniger seltenes oder nur gelegentliches extradomiziläres Zusammentreffen mit der Infektionsquelle vorliegt. Er ist der Ansicht, daß das Tempo und Ausmaß der spezifischen Immunitätsausbildung vorwiegend vom Verlauf der Krankheit der ansteckenden Person und von der Häufigkeit der Superinfektion abhängt.

[1] Als Dissertation eingereicht.

Er meint, daß die Folgen der Infektion zunehmend ernster werden, je nachdem es sich um *„Gelegenheits"*, *„einschleichende"* oder *„Überfallsinfektion"*, ohne, oder um *Überfallsinfektion mit fortlaufender Superinfektion* im relativ anergischen Stadium, bei fehlender Immunitätsausbildung handelt. Andererseits gelinge je nach der Allergielage des angesteckten Kindes die Infektionsabwehr unter verschiedenem Krankheitsverlauf. Dieser sei besonders ungünstig bei Überfallsinfektion mit fortlaufender Superinfektion im relativ anergischen Stadium; dabei unterbleibe die Immunitätsausbildung.

Doch muß gerade zu dieser Lehre von der spezifischen Resistenzgewinnung, für die auch unsere statistisch ausreichenden Zahlen manche Stütze bringen, gesagt werden, daß namhafte Forscher auf Grund von Tierexperimenten und klinischen Beobachtungen (*St. Engel, B. Lange, Lydtin* u. a.) die Meinung vertreten, daß der erworbenen, spezifischen Immunität und der Superinfektion bei der Tbc. keine ausschlaggebende Bedeutung für die Gestaltung des Krankheitsverlaufes zukommt, sondern daß dieser vielmehr ganz von den Faktoren beherrscht wird, die das Wesen der *„natürlichen unspezifischen Resistenz"* ausmachen. Die Bedeutung des Infektionsmodus ist mit am überzeugendsten dargestellt durch die Untersuchungen von *Seiffert* über den Einfluß des fehlenden oder mangelhaften hygienischen Schutzes der Kinder, die in überfüllten oder auch sonst unhygienischen Wohnungen mit einem Bacillenstreuer zusammenleben. Allerdings sind in diesen Zahlen die Einflüsse allgemeiner Paupertätsschäden und der Expositionsart nicht auseinander zu halten. Gerade diese allgemein hygienischen Untersuchungen sagen zwar für die praktische Fürsorgearbeit sehr viel, für die Bewertung der einzelnen Gestaltungsfaktoren der Kindertbc. aber wenig, weil diese hier alle in nicht abschätzbarer Weise ineinandergreifen.

So spielt hier auch die Frage der besonderen ererbten Resistenzsteigerung oder Resistenzminderung bei Kindern aus tuberkulösem Milieu herein *(Weinberg)*. Außerdem ändert sich wohl der Tbc.-Verlauf mit der augenblicklichen Kondition, die durch nicht ausreichende oder qualitativ ungünstige Ernährung (kohlehydratreich, eiweiß- und vitaminarm), mangelhafte Pflege und körperliche Überanstrengung, schnelleres Durchmachen der „Kinderkrankheiten" in frühestem Alter, häufige Schmutz- und Erkältungsinfektionen bedingt ist. *Redeker* spricht andererseits die frühe unspezifische Allergiegewinnung und die Ausbildung der Infektionsabwehrmechanismen als eine wirksame Waffe in der „Antibiose", welche die Kindertbc. darstellt, an.

Für einen ernsteren Ablauf der Tbc.-Infektion wird der durch Erbmasse und Umwelt bestimmten Konstitution, die vor allem im Typ des Körperbaus *(Coerper)* und in der Art der Reizbeantwortung gegeben ist, von manchen Autoren die größte Bedeutung beigemessen. Dabei denkt man sich die Reizbeantwortung hauptsächlich bestimmt durch die

ererbte innersekretorische Formel oder vielleicht nur mit anderen Worten, durch die individuelle Gleichgewichtslage des parasympathisch-sympatischen Nervensystems. Z. B. findet *Kleinschmidt* bei neuropathischen Kindern ungünstigen, bei hydropischen, sog. aufgeschwemmten Kindern ungünstigsten Tbc.-Verlauf; unter den Lungentuberkulösen des späteren Kindesalters findet er 40% Astheniker. *J. Bauer* weist auf den ungünstigen Einfluß der Erbmasse beim sog. Status degenerativus, dem ein Teil der Astheniker angehört, auf abnorme Blutdrüsenfunktion und besondere dadurch hervorgerufene Infantilismen, sog. Kümmerformen und Wachstumsanomalien hin. Kinder mit anderer Konstitution als der ansteckende Elternteil sie aufweist, zeigen nach *Bauer* andere Erscheinungsformen der Tbc. Entsprechend weist *Coerper* bei intrafamiliärer Infektion auf die ähnliche Verlaufsform der Tbc. der Kinder bei ähnlicher „Struktur" des ansteckenden Elternteils hin. *Peiser* findet bei 94 Kindern, deren äußeren Habitus er schon vor der Tbc.-Infektion festgestellt hatte, eine *relative* Disposition der überlangen und engbrüstigen, weniger der untergewichtigen, zu späterer Tbc.-Erkrankung.

Auch mit der genealogischen Forschung ist die Bedeutung, die der Erbmasse für die Tbc.-Gestaltung zukommt, nicht klar zu stellen, weil in Tbc.-Familien der Einfluß der familiären Exposition so gut wie immer in nicht abschätzbarem Maße mit im Spiele ist.

Die sicherste Methode zur Bestimmung des Erbeinflusses bei der Kindertbc. ist die Zwillingsforschung. Bei eineiigen Zwillingen liegt absolut gleiche Erbmasse vor. Man möchte die Forderung aufstellen, daß bei erbgleichen Zwillingen die Tbc.-Erkrankung weitgehend ähnlich verlaufen und daß bei erbungleichen Zwillingen in gleicher Umwelt sich verschiedener Tbc.-Verlauf ergeben müßte. Es zeigt sich aber nach den Ergebnissen von *Diehl* und *v. Verschuer,* daß die Zahl der eineiigen Zwillingspaare mit diskordantem Tbc.-Verlauf doch so groß ist, daß die beiden Forscher zu folgender Schlußfolgerung kommen: „Wir können heute nur feststellen, daß für die Erscheinungsform der im Kindesalter auftretenden Tuberkulosen der Erbeinfluß von nicht allzu großer Bedeutung zu sein scheint."

Allgemein anerkannt ist allerdings die Bedeutung der exsudativ-lymphatischen Konstitution *(Moro, Escherich, v. Pfaundler, Kleinschmidt, Klare)* für die Ausbildung der skrofulösen Symptome. Und die exsudativ-lymphatische Konstitution ist nach *v. Pfaundler* und *F. Lenz* geschlechtsgebunden recessiv erblich.

Doch weist *Czerny* darauf hin, daß die frische Tbc. zu den Krankheiten gehöre, welche die exsudative Diathese erst manifest machten. *Kleinschmidt, Schlack* und *Klare*, letzterer mit besonderem Nachdruck, sehen in den Lungeninfiltrierungen, entsprechend den äußeren skrofulösen Erscheinungen eine Besonderheit der reizbaren, lymphatischen Konstitution, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß *Klare* den Begriff der reizbaren Konstitution sehr weit faßt.

Die Meningitis tuberculosa, für deren Entstehung *Klare* ebenfalls der exsudativen Konstitution eine wesentliche Schuld beimißt, zeigt nach *Kleinschmidt* und auch nach unseren, in diesem Falle großen Zahlen geradezu ein gegenseitiges Ausschließungsverhältnis zu den Lungeninfiltrierungen. Es scheint doch besonders für die Tbc.-Meningitis und auch für andere Manifestationsformen wesentlich wichtiger als Erbmasse und Konstitution, die Infektionsquelle und Infektionsfolge und damit Allergie- und Immunitätsausbildung zu sein.

Ebenso wichtig ist wohl in anderen Fällen die mehr oder weniger zufällige anatomische Herdkonstellation, und wofür neben anderen Autoren namentlich *Engel* mit kasuistischen Beweisen eintritt, die „Altersdisposition" für die jeweilige Erscheinungsform der Tuberkulose beim Kind.

Die Bedeutung dieses letzteren Gestaltungsfaktors der kindlichen Tuberkulose näher zu beleuchten, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit:

Die Tatsache der Altersdisposition hat die Ausbildung der Kinderheilkunde als Sonderfach bedingt. Denn der, vor allem anatomisch und physiologisch anders konstruierte und anders funktionierende Körper des Kindes verlangt auch eine andere Beurteilung und Behandlung als der des Erwachsenen. Dabei kann die Altersdisposition für eine bestimmte Krankheit oder Krankheitsform tiefere biologische Gründe haben, oder durch äußere Gründe, wie sie die besondere kindliche Umwelt mit sich bringt, bedingt sein. Auf beide Möglichkeiten ist in der Literatur immer wieder hingewiesen. Soweit wir eindeutige Forschungsergebnisse über Altersdisposition bei Kindertbc. finden konnten, erwähnen wir sie. Sie sind für die Beurteilung unserer Zahlenergebnisse wichtig. Zunächst soll von altersbedingten Eigentümlichkeiten in der Reaktion des von der Tuberkulose am häufigsten befallenen Organs, der Lunge, die Rede sein.

Pusik weist an Hand histologischer Untersuchungen unterschiedliche anatomische Verhältnisse in der Lunge bei den einzelnen kindlichen Altersgruppen nach. Nach ihm zitiert, gibt *Strukow* folgende Entwicklungsperioden der Lunge an:

Gruppe I	0—2 Jahre,	Gruppe III	5— 7 Jahre,
Gruppe II	2—4 Jahre,	Gruppe IV	7—12 Jahre.

Diese Periodeneinteilung ist auf Grund der fortschreitenden Differenzierung der Azini gewonnen, die zum Ende der dritten Periode fast abgeschlossen ist. Es kann nun eine weitgehende Übereinstimmung dieser Einteilung mit den von *Pusik* abgegrenzten Tbc.-Gruppen festgestellt werden. Seine Ergebnisse: „Das Überwiegen noch wenig differenzierter, biologisch junger Elemente der Mesenchyme muß einen Einfluß auf das gesamte pathologisch-anatomische Bild der Lungentbc. des Kindes haben ..... Der tbc. Prozeß des Kindesalters entwickelt sich von dem ausschließlich vorwiegenden infiltrativen Charakter der Tuberkel der ersten zwei Altersgruppen durch das allgemeine Gewinnen einer

fibroblastischen, extensiven und noch weichen Reaktion in der dritten Gruppe, zur Bildung der mehr oder weniger typischen fibroblastischen Erscheinungen der vierten Gruppe. Diese Entwicklung steht in einem gewissen biologischen Gleichgewicht zur Struktur des Lungengewebes, das mit seiner Reizantwort das kombinierte Bild der zu ihm passenden produktiven und exsudativen Erscheinungen erzeugt."

Anatomische Besonderheiten in der Lunge der ersten Altersperiode: „Breite Zwischenschichten des interlobären, interacinösen und interalveolären Gewebes, mit einem reichen Netz von Lymphspalten und Lymphgefäßen. Die breiten seitlichen Gänge sind glatt und fast der seitlichen Auswüchse (Alveolen) beraubt" *(Pusik)*.

Nach *Bromann* dringen die Tuberkelbacillen wegen der Dünnheit der Alveolarwand leicht ins Parenchym der Lunge ein. Nach *Stuber* weisen die Lungenzellen des wachsenden Organismus eine größere Anquellfähigkeit und damit intensiveren Stoffwechsel auf.

St. Engel bringt eigene Ergebnisse im Handbuch von *Engel* und *Pirquet* im Kapitel „Altersdisposition": Nach ihm reagiert der kindliche Körper im 1. und 2. Lebensjahr mit großer, im 3. und 4. Lebensjahr mit mittlerer, vom 5. Lebensjahr an mit kleiner Hiluslymphdrüsenschwellung bei Tbc.-Infektion.

Beweisen *Pusik* und *Engel* vor allem anatomische Sonderverhältnisse der kindlichen Altersgruppen, so weist *v. Gröer* nachdrücklich auf solche physiologischer Art hin: „Stoffwechsellage und Drüsenfunktion, vegetative Einstellung und endokrine Formel, Hautbeschaffenheit und Gefäßfunktion, Blutzusammensetzung und R.E.S. erfahren im Verlauf des Wachstums weitgehende Veränderungen und diese ziehen nach sich auch entsprechende Umstimmungen der Reaktionsfähigkeit und der Entzündungsbereitschaft." Im einzelnen weist er auf die vom Lebensalter abhängigen Veränderungen der Reaktionsweise der kindlichen *Haut* hin und unterscheidet drei Hauptperioden, die dem Verhalten des Kindes zur Tbc.-Infektion im großen und ganzen entsprechen:

1. Neugeborenenperiode (erstes Trimenon und etwas darüber) zeigt ausgesprochene Vulnerabilität, gesteigerte Neigung zur Gefäßerweiterung und herabgesetzte Fähigkeit Quaddelreaktion hervorzubringen, also mangelhafte Entzündungsbereitschaft und große Labilität des splanchnoperipheren Gleichgewichts.

2. Periode des sexuell unreifen Kindes: ausgezeichnet durch fortschreitende Reifung der lokalen und teledynamischen Reaktionsfähigkeit, sowie durch das Konkurrenzspiel zwischen der fortwährenden allergischen Sensibilisierung und Desensibilisierung.

3. Pubertätszeit: hormonal-vegetative Einstellung der Funktions- und Ausscheidungstätigkeit der Haut.

A. Wiskott betont neben den besonderen anatomischen und physiologischen Verhältnissen vor allem immunbiologische Eigenheiten, wie sie,

altersbedingt in Erscheinungs- und Verlaufsform bei den frühkindlichen Lungenentzündungen nachzuweisen sind. Er begründet die altersgebundene Eigenreaktion einerseits mit den noch geringen Anpassungsmöglichkeiten und -fähigkeiten, mit der schlechten Antikörperbildung und andererseits mit dem Fehlen der Angriffspunkte für Bakterien und ihre Gifte („immunblander Organismus"). Das R.E.S. sei noch als unvollkommen anzusehen, der vorkommende Status bacillaris sei auf die vielfach noch primitiven Entzündungsvorgänge zurückzuführen. auf die Unfähigkeit, die Krankheit auf einen Herd zu beschränken. Er beweist, daß sich die Infektionsabwehrform bei den idiopathischen Pneumonien von der primitiven Säuglingsform über drei Reifestadien (zunehmende Lokalisationsfähigkeit) schließlich im 2. und besonders vom 3. Lebensjahr ab zum cyklischen Verlauf der genuinen croupösen Lungenentzündung entwickelt. Diese bietet als reifste Abwehrform die beste Prognose.

Über die Altersdisposition der einzelnen Erscheinungsformen der Kindertbc. liegen zwei eingehende Arbeiten *Redekers* vor, denen zwar ein katastermäßig klares, aber leider vielfach zu kleines Material zur Beurteilung der einzelnen Manifestationsformen zugrunde liegt. Es ist für die einzelnen Erscheinungsformen aus seinen Zahlen eine statistisch zulässige Prozentberechnung außerhalb des Fehlers der kleinen Zahl nicht möglich. Einige recht einleuchtende Hypothesen, die aus diesen Untersuchungen abgeleitet werden, stehen mit unseren Ergebnissen nicht im Einklang (s. unten).

Einwandfrei klar ist nach *Hamburger* und *Monti* die je nach Milieu bis zum Ende der Kindheit nahezu bis 100% ansteigende Durchseuchung einerseits und die rasch abnehmende Letalität im höheren Kindesalter andererseits. Nach *B. Lange* geht jetzt die Durchseuchung langsamer vor sich, 40% der Tbc.-Infektionen erfolgen erst nach der Pubertät. Es liegt die Vermutung nahe, daß der Zeitpunkt und der zeitliche Abstand von der Erstinfektion mitbestimmend sind für die bei dem einzelnen Individuum nacheinander auftretenden Erscheinungsformen. Der Einfluß dieses Gestaltungsfaktors, des zeitlichen Abstandes von der Erstinfektion, ist einwandfrei nur bei einem genau verfolgten Fürsorgematerial festzustellen, bei dem der Erstinfektionstermin besser zu ermitteln ist. Bei unserem klinischen Material ist der Erstinfektionstermin meist nur sehr ungenau zu bestimmen. Das wahrscheinliche Alter bei der Erstinfektion ließe sich aus den Durchseuchungskurven von *Hamburger* und *Monti* für die einzelnen Altersgruppen statistisch wohl errechnen. Vielleicht könnte man dann nachweisen, daß bestimmte Erscheinungsformen mit Vorliebe in einem einigermaßen konstanten zeitlichen Abstand vom Erstinfektionstermin auftreten. Ähnliche Beobachtungen hat *Andvord* gemacht: „Jede Generation hat ihre eigene bestimmte Kurve, indem der Infektionsgrad während der ersten Kindheitsjahre wie eine Art Indicator

für die Sterblichkeitsprozente für die nachfolgenden Altersklassen wird" (zit. nach *Holló*).

v. Pfaundler stellt nach klinischem Eindruck fest, daß das Optimalalter für die Tbc.-Infektion im späteren Kindesalter liegt. Eine Reihe von klaren Altersdispositionen wird sich auch aus unserem Material für die einzelnen Erscheinungsformen der Kindertbc. ergeben.

Das bearbeitete Krankengut umfaßt 1000 Fälle von Kindertbc. der Münchener Universitäts-Kinderklinik aus den Jahren 1924 bis 1934. Ein solches Material ist eine sehr konstante Größe, wie sich aus mehreren Vergleichen mit entsprechenden Zahlen *Wiskotts* aus dem vorangehenden Jahrzehnt ergeben wird. Es ist zu berücksichtigen, daß die chirurgischen Tbc.-Erkrankungen darin nur als Nebenbefunde vertreten sind, weil Kinder mit chirurgischen Erscheinungsformen nicht bei uns aufgenommen werden. Nur ganz ausnahmsweise sind Umgebungsuntersuchungen durch die Fürsorge bekannt. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß in der Klinik sich mehr die ernsteren Erkrankungsfälle ansammeln, die zum Teil wohl andere Erscheinungsformen zeigen werden als die ambulanten. Doch ist in ganz Deutschland das Material in den Kinderkliniken der Großstädte annähernd ebenso zusammengesetzt, so daß es sich wohl lohnt über diese Gruppe etwas auszusagen. Ungenügend ist die Zahl der Fälle aus den Präpubertätsjahren, weil diese vielfach offenen Phthisen hier in ein anderes Krankenhaus eingewiesen werden. Altersbedingtheit und Überwiegen der Mädchen bei den Präpubertäts- und Pubertätsphthisen stehen ja einwandfrei fest. Unter diesen ganzen Fällen befinden sich nur zwei mit Nierentbc. und elf mit Mittelohrtbc.

Die Diagnosen sind in 133 Fällen durch Sektionsergebnisse bestätigt und erweitert, in fast allen Fällen durch Röntgenbilder oder Durchleuchtungen gestützt und ausnahmslos von Herrn Dozent Dr. *G. Weber* nochmals überprüft und ausgewertet.

Wir unterscheiden die Altersgruppen

I = 1. Lebensjahr,
II = 2. Lebensjahr,
III = 3.—6. Lebensjahr,
IV = 7.—10. Lebensjahr,
V = 11.—14. Lebensjahr.

Zunächst eine Gesamtübersicht über das Material.

Tabelle 1 bringt die Verteilung in den einzelnen Altersgruppen nach der *Infektionsquelle*.

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß von den erkrankten Kindern des 1. Lebensjahres 42,7% intrafamiliär, mit diesen 49,2% intradomizilär infiziert sind. Bei 50,8% insgesamt ist die Ansteckungsquelle bekannt, bei 49,2% ist sie unbekannt geblieben. Schom im 2. Lebensjahr ist die Ansteckungsquelle bei nur noch 27,1% nachzuweisen, bei 72,9% blieb sie unbekannt. Dieses Verhältnis bleibt von Gruppe II—V, d. h. Kinder, die intrafamiliär bedroht sind, werden bei bereits offener Quelle meistens

schon im 1. Lebensjahr infiziert, denn an sich haben die Kinder im 2. Lebensjahr doch noch wesentlich intimeren Verkehr mit einer eventuell intrafamiliären Quelle, als die älteren. Trotzdem weisen sie keine höher eintrafamiliäre Ansteckungsquote auf, als diese.

Tabelle 1.

Art der Exposition		intrafamiliär		intradomiziliär		extradomiziliär		bekannte		unbekannte		Gesamtzahl	
Altersgruppe		Kinder	%	Kinder	%	Kinder	%	Kinder	%	Kinder	%		
I	1. Lebensjahr	53	42,7	67	49,2	2	1,6	63	50,8	67	49,2	124	
II	2. "	29	18,7	38	24,5	4	2,6	42	27,1	113	72,9	155	
III	3.–6. "	84	21,5	106	27,2	11	2,8	117	29,9	274	70,1	391	
IV	6.–10. "	40	19,8	47	23,3	10	4,97	57	28,2	145	71,8	202	
V	10.–14. "	27	21,1	32	25,0	2	1,60	34	26,6	94	73,8	128	
Summe		233	23,3	284	28,4	29	2,9	313	31,3	687	68,7	1000	

Ein merklicher Geschlechtsunterschied ergibt sich nur für die Gruppe V durch den früheren Beginn der Präpubertätsphthisen bei den Mädchen, außerdem noch bei der Skrofulose (s. unten). Sonst liegen die Geschlechtsdifferenzen unseres Materials alle im Bereich des einfachen mittleren Fehlers der kleinen Zahl. Einige Erscheinungsformen scheinen aber doch mehr bei den Knaben oder mehr bei den Mädchen vorzukommen.

So ergibt sich bei der Pleuritis exsudativa ein Geschlechtsverhältnis:

(G.V. = ♂:♀) . . . = 148,1 ± 26
bei der Skrofulose: G.V. . . . . = 55,5 ± 11,5
„ „ dissem. Lungentbc.: G.V. . . . . = 195,5 ± 32
„ „ Knochentbc.: G.V. . . . . = 167,5 ± (35—40).

Leider sind die Zahlen fast durchwegs zu klein, so daß sich etwas Endgültiges aus ihnen nicht ableiten läßt. In großen Länderstatistiken über längere Zeiträume läßt sich hingegen ein Absinken der G.V.-Werte mit dem Alter feststellen; wenigstens für die Todesfälle bei den wichtigsten Erscheinungsformen. Nach einer Zusammenstellung von Prof. *v. Pfaundler* waren im Deutschen Reich in den Jahren 1922—1931 (Reinwerte):

G.V.-Werte	1. Jahr	2.—5. Lebensjahr	6.—15. Lebensjahr
Lungentbc.	119,6 ± 2,9	106,6 ± 2,3	53,2 ± 0,9
Miliartbc.	136,4 ± 9,1	95,6 ± 4,5	78,5 ± 4,0
Andere Organtbc. . .	117,4 ± 2,7	108,7 ± 1,6	100,2 ± 1,7

Für England 1901—1919 (Rohwerte):

Tbc. Mening. . . . . 127,3 ± 1,8
Tbc. (alle Formen). . . 129,0 ± 1,0

U.S.A. (weiße Bevölkerung) Rohwerte:

Tbc. total . . . . . 126,1 ± 1,8
Tbc. Mening. . . . . 110,9 ± 2,3
Tbc. abdom. . . . . 146,8 ± 7,6
Tbc. disseminat. . . . 130,2 ± 10,7

Schweiz 1901—1920 Rohwerte:

	1. Lebensjahr	2.—5. Lebensjahr	6.—15. Lebensjahr
Skrofulose	129,7 ± 13,3	106,9 ± 12,2	87,5 ± 1,5

Demnach sinken die G.V.-Werte mit dem Lebensalter.

Die Angaben über die Infektionsquelle stützen sich zum Teil auf Laienaussagen, zum Teil auf Fürsorgeberichte. Die Quote der intrafamiliären Quellen ist sicher wesentlich höher, denn die vielen unsicheren Fälle, wo ein hustendes, „lungenschwaches" oder sonst verdächtiges Familienmitglied angegeben wurde, sind als von unbekannter Quelle infiziert gezählt. Nur diejenigen Kinder sind als intrafamiliär infiziert angegeben, bei denen eine offene Tbc.-Quelle, von einem Arzt festgestellt, in der Anamnese erscheint.

Nach dieser allgemeinen Übersicht über das Material wollen wir feststellen, *wie oft die einzelnen Erscheinungsformen der kindlichen Tbc. in jeder Altersklasse vorkommen.*

Um einen Vergleichsmaßstab zu gewinnen, sind die absoluten Zahlen in Prozente der Gesamtzahl der einzelnen Altersgruppen umgerechnet; ε = mittlerer quadratischer Fehler.

Die Summe aller Einzelmanifestationen liegt nach Tabelle 2 um 200%, weil jedes Kind im Durchschnitt zwei Erscheinungsformen zeigt. Dabei finden wir in den Gruppen I—III deutlich über 200%, in den Gruppen IV und V deutlich unter 200%, d. h. die jüngeren zeigen mehr Manifestationen pro Kind entsprechend der geringeren Fähigkeit, die Krankheit örtlich zu begrenzen. Im ganzen sind bei den 1000 Kindern 2115 Erscheinungsformen gezählt. Ebenso wie die intrafamiliären sind auch die intradomizilären und sonstigen Fälle mit bekannter Ansteckungsquelle gezählt. Es ergibt sich bei den Fällen mit bekannter Infektionsquelle für einige Erscheinungsformen eine wesentlich andere Verteilung, als bei denen mit unbekannter Ansteckungsquelle (Abb. 1—14a). Darin dürfte ein Hinweis auf die den Krankheitsverlauf gestaltende Bedeutung der laufenden Superinfektion liegen. Natürlich gibt es in jedem speziellen Fall den Einfluß aller übrigen Gestaltungsfaktoren abzuschätzen.

Zur besseren Übersicht sei nun die Altersverteilung jeder einzelnen Erscheinungsform in einem eigenen Kreis dargestellt. Diejenigen Tbc.-Formen, welche eine wesentliche Differenz in der Verteilung bei intrafamiliären Fällen gegenüber denen mit unbekannter Infektionsquelle ergeben, sind in zwei konzentrischen Kreisen dargestellt, innen die intrafamiliär infizierten, außen die Fälle mit unbekannter Ansteckungsquelle.

Die Altersverteilung des *frischen tuberkulösen Primärherdes* der Lunge (Abb. 1).

Ein frischer tbc. Primärherd der Lunge wurde angenommen, wenn die Tuberkulinreaktion kurz vorher noch negativ war, oder im Röntgenbild ein größerer weicher Herdschatten mit oder ohne entsprechender Hilusdrüsenvergrößerung, oder mit allen Übergangsstadien der Infiltrierung

Tabelle 2.

Altersverteilung	Zahl der Fälle	+	Frischer tbc. Primärherd der Lunge	verkalkter tbc. Primärherd der Lunge	verkalkte Hilusdrüsen	vergrößerte Hilusdrüsen	Hilus- u. Paratrachealdrüsenvergrößerung	Infiltrierung	Pleuritis exsudativa	Skrofulose	disseminierte Lungentbc.	Miliartbc. der Lunge	Miliartbc. der Lunge + Meningitis tbc.	käsige Pneumonie	Phthisis pulmonum	Hauttbc.	Knochentbc.	Halsdrüsentbc.	Abdominaltbc.	Erythema nodosum
		♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±	♂♀ %	±
1. Lebensjahr	124	78	63,3	42	33,9	1	0,8	0		37	29,8	35	28,2	30	24,2	4	3,2	15	9,7	6	4,8	19	15,3	12	9,3	60	48,4	18	14,4	0		9	7,2	10	8,1	5	4	6	4,8	0	
2. "	155	80	51,8	26	16,8	6	3,9	4	2,6	55	35,6	40	25,8	60	38,7	15	9,7	26	16,8	20	12,9	30	20	5	3,2	60	38,7	18	11,6	0		11	7,2	15	9,7	12	7,8	6	3,9	1	0,6
3–6. "	391	232	33,8	36	9,2	40	10,2	17	4,4	104	49,7	74	18,8	149	38,1	39	9,9	52	13,3	39	9,9	17	4,3	11	2,8	126	32,3	10	2,6	1	0,26	2	1,0	26	6,7	14	3,6	12	3,1	17	4,4	1	
7–10. "	202	42	20,8	12	5,9	25	12,4	18	8,9	40	54,5	18	8,9	47	23,3	19	9,4	33	16,3	9	4,5	15	7,4	5	2,5	39	19,3	2	1,0	7	3,5	2	1,0	13	6,4	5	2,5	14	6,9	21	10,4	2	2,2
11–14 "	128	29	22,6	10	7,8	15	11,7	7	5,5	51	39,9	7	5,5	19	14,8	5	3,9	22	17,2	5	3,9	16	12,5	2	1,6	22	17,2	4	3,2	0		3	2,3	7	5,5	7	5,5	10	7,8	10	7,8	3	2,4
Summe	1000	361		126		87		46		447		174		305		134		98		68		35		307		48		17		32		13		25		43		48		49			
G. V.				12,91 ± 23						1099,4 ± 10,3		177,5 ± 18		179,9 ± 12,6		149,7 ± 8,6 GA		55,5 ± 11,5 GA		105,9 ± 32 GA				108,8 ± 12,5								167,4 ± 13,4 GA									

des Lymphabflußweges zu sehen war. Diese Erscheinungsform sei als Beispiel etwas breiter erklärt:

Der Kreis besagt, von den 1000 Kindern zeigen 126 (Zahl im Zentrum des Kreises) einen frischen tbc. Primärherd. Und zwar (s. Tabelle 2), von den 124 Kindern der Gruppe I 33,9%, von den 155 Kindern der Gruppe II 16,8% usw. Diese Prozentzahlen sind anteilsmäßig durch Umrechnung auf die Kreisfläche verteilt. In den einzelnen, mit den Ziffern der Altersgruppen (I—V bzw. 1—5) versehenen und durch Schraffierung gekennzeichneten Sektoren kommt innerhalb jeden Kreises die quantitative Beteiligung der einzelnen Altersgruppen zum Ausdruck. Bei den doppelten Kreisen (Abb. 1a, 4a usw.) bedeutet der innere Kreis die Fälle mit bekannter intrafamiliärer Infektionsquelle, der äußere diejenigen mit unbekannter Infektionsquelle. Es ist hier nicht Raum auf die hypothetischen Gründe der Altersverteilung jeder einzelnen Erscheinungs-

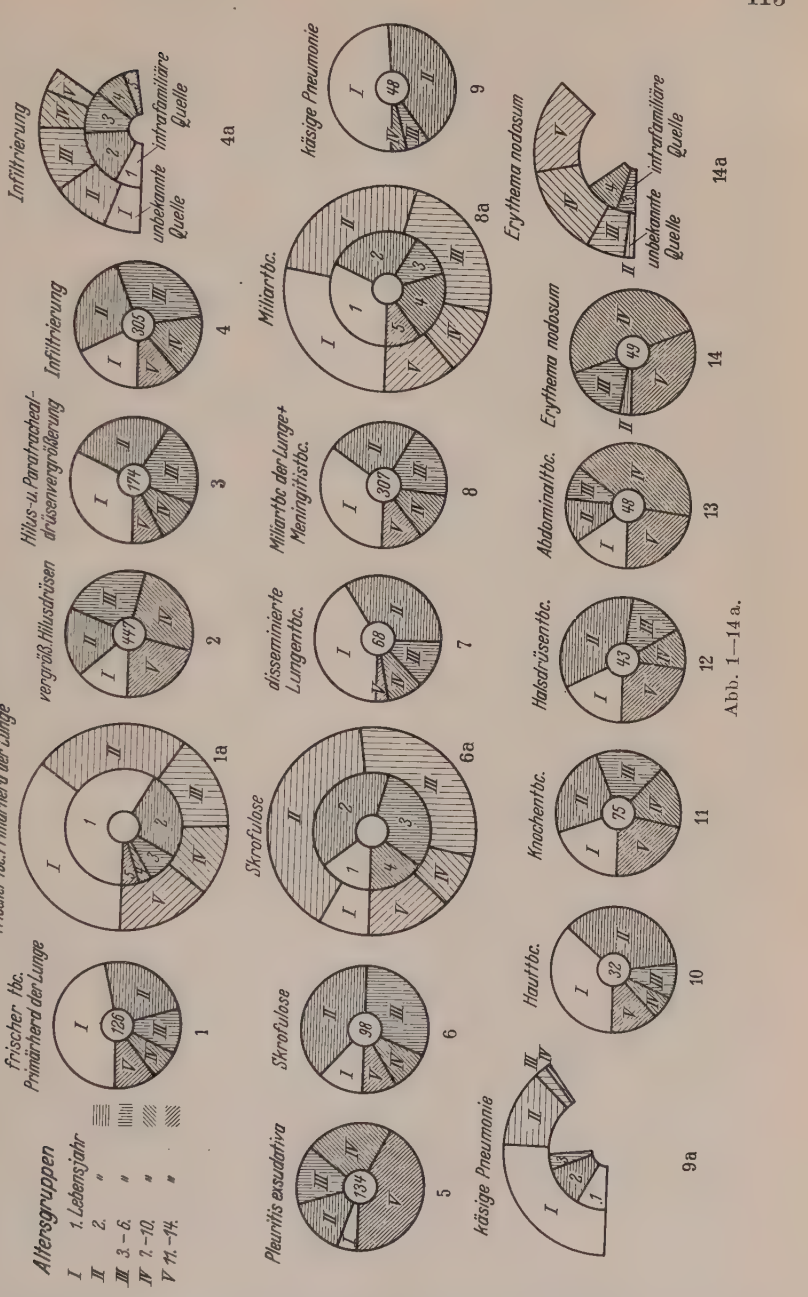


Abb. 1–14 a.

form einzugehen. Es sei auf die Ausführungen des theoretischen Teiles mit seinen Literaturangaben hingewiesen. Die Gruppen I und II zeigen

also eine eindeutige Altersdisposition für den frischen tbc. Primärherd. Bei den älteren Kindern macht die Erstinfektion seltener so starke Herderscheinungen und wird dementsprechend seltener festgestellt, obwohl die vollständige Durchseuchung erst im Erwachsenenalter endgültig erreicht wird.

Die intrafamiliären Fälle (Abb. 1a) zeigen die Altersverteilung viel deutlicher, als die Fälle mit unbekannter Ansteckungsquelle. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß der frische tbc. Primärherd im Schulalter nicht mehr oft zur Hospitalisierung führt, während er in Gruppe I und schon seltener in Gruppe II über die primäre Phthise ohne Meningitis zur Todesursache werden kann. Es addieren sich in Gruppe I und II endogene und exogene Dispositionen. Einerseits fehlt die Fähigkeit den Herd zu begrenzen mangels spezifischer Abwehrfähigkeit und infolge der geringeren Differenzierung der Mesenchyme *(Pusik)*, andererseits dürfte ein Säugling auch bei peinlichster Hygiene kaum der Tröpfcheninfektion und dem bacillenhaltigen Staub entgehen, da er ebenso wie das Kleinkind fast ständig in „Bodennähe" lebt, wo der Staub am dichtesten ist, und tbc.-bacillenhaltiger Staub ist ansteckungsfähig.

Der *verkalkte Tbc.-Primärherd* (Kalkeinlagerung sowohl im Lungen- wie im zugehörigen Lymphdrüsenherd) zeigt die umgekehrte Altersverteilung wie der frische tbc. Primärherd, weil die Kalkherde lange Jahre erhalten bleiben und so die Zahlen sich allmählich addieren und überhaupt in den späteren Jahren mehr Neigung zur Verkalkung besteht. Bei den intrafamiliären Fällen setzt entsprechend dem früheren Auftreten des frischen tbc. Primärherdes die Verkalkung früher ein.

Die gleichen Verhältnisse liegen bei den verkalkten Hilusdrüsen vor, zu denen sich kein auslösender Lungenherd finden läßt.

Bei der *Hilusdrüsentbc.* (Abb. 2) sehen wir auch deutliche relative Disposition der Gruppen III—V. Diese Diagnose wurde ausschließlich nach dem Röntgenbild gestellt, wenn einwandfreie bogenförmig begrenzte Drüsenschatten im Hilusgebiet bei positiver Tuberkulinreaktion festzustellen waren. Bei intrafamiliärer und unbekannter Infektionsquelle etwa gleiche Altersverteilung.

Hilus- und Paratrachealdrüsentbc. (Abb. 3) wurde ebenfalls nur aus eindeutigen Röntgenfilmen diagnostiziert. Es ergibt sich deutliches Überwiegen der Gruppen I—III. Die inneren Gründe der Altersverteilung sind dieselben wie beim frischen tbc. Primärherd.

Wenn sich um den frischen tbc. Primärherd eine verhältnismäßig rasch sich ausbreitende und ohne Residuen wieder zurückgehende Verschattung im Röntgenbild nachweisen ließ, diagnostizierten wir eine „*Primärinfiltrierung*".

Aus Abb. 4a lesen wir für die Primärinfiltrierung deutliche Altersdisposition der Kleinsten. Dabei zeigt sich, daß die intrafamiliären Fälle

relativ zu rund 100% stärker beteiligt sind, als die mit unbekannter Infektionsquelle. Das wäre am einleuchtendsten durch gehäufte Superinfektionen *(Redeker)* zu erklären, wie sie innerhalb der Familie vorkommen, vielleicht auch durch die Massivität *(Wiskott)* der laufenden Infektion. Da eine ererbte Disposition für das Zustandekommen der Erscheinungsformen der Tbc. des Kindesalters sehr wahrscheinlich von nur geringer Bedeutung ist (*Diehl* und *v. Verschuer,* s. oben), dürfte hier ein ziemlich eindeutiger Beweis für die Wichtigkeit der Infektionsart vorliegen.

Jenseits des 6. Lebensjahres sind intrafamiliäre Primärinfiltrierungen selten.

Aus Abb. 4 ergibt sich Disposition der Gruppen II und III für *Infiltrierungen* (primäre + sekundäre). Bei intrafamiliären Fällen, besonders in Altersstufe I und II, treten Infiltrierungen häufiger auf: Abb. 4a. Sekundäre Infiltrierungen ereignen sich besonders in den Gruppen II, III und IV, wie das schon die Definition nahelegt. Wir verstehen unter Sekundärinfiltrierung das einmalige oder wiederholte Wiederauftreten einer rasch sich ausbreitenden und ohne Residuen zu hinterlassen, wieder verschwindenden Infiltrierung (im Röntgenbild Verschattung). Der verständlichste Grund für das Auftreten einer Sekundärinfiltrierung dürfte immer noch in der Superinfektion zu finden sein bei gesteigerter Allergie und reizbarer Konstitution. Man hat diese Infiltrierungen gewissermaßen als Skrofulose der Lunge bezeichnet *(Schlack)*.

Unsere leider statistisch nicht ausreichenden Zahlen geben nur einen weiteren Hinweis darauf, daß Superinfektionen für die Entstehung von Infiltrierungen öfter verantwortlich zu machen sind, denn in Gruppe V kommen Sekundärinfiltrierungen fast nur mehr bei intrafamiliärer Ansteckungsquelle vor. Bei allen 7 Fällen von Sekundärinfiltrierung in dieser Gruppe ist intimer Verkehr mit einer offentuberkulösen Person bekannt.

Unsere Zahlen über Infiltrierungen stützen die Lehren *Redekers* über Infektionsquelle und -modus einerseits und Allergieausbildung andererseits, falls sie sich an einem größeren Material bestätigen.

Das Schulalter zeigt eine völlig eindeutige Disposition für die seröse *Pleuritis tuberculosa.* Und zwar nimmt die Beteiligung der Pleuritis exsudativa an der Summe der Einzelmanifestationen vom 1.—14. Jahr steigend zu, von 3,2% in Gruppe I bis 25,8% aller Fälle in Gruppe V. Diese Diagnose wurde nur gestellt bei entsprechenden klinischen Symptomen mit Bestätigung durch das Röntgenbild oder die Punktion. Der Grund für diese Altersverteilung dürfte in einer Organ-Altersdisposition liegen, indem die serösen Häute in diesem Alter allmählich stärkere Fähigkeit gewinnen Abwehrstoffe zu bilden, außerdem vielleicht in einer besonders günstigen Allergielage. Es liegt die Vermutung nahe, daß

die Krankheit in einem bestimmten Abstand vom Erstinfektionstermin, eventuell bald nach der Erstinfektion und nach Erythema nodosum auftritt *(Wallgreen, E. Tömell)*. Die intrafamiliären Fälle weisen relativ häufiger Pleuritis exsudativa auf. Es scheinen die Knaben zu überwiegen (s. oben). Dieses Ergebnis wäre an größeren Zahlen noch zu bestätigen.

Im Gegensatz zur Pleuritis exsudativa tritt die *Skrofulose* am häufigsten im 2. Lebensjahr auf (Abb. 6). Sie ist in Gruppe II bei 16,8% der Kinder festzustellen, in Gruppe III bei 13,3% gegenüber nur 4,8% in Gruppe I und 4,5% in Gruppe IV, 3,9% in Gruppe V.

Auf sie müssen wir etwas näher eingehen, weil sie als einzige Erscheinungsform außer der Pubertätsphthise eine deutliche relative Geschlechtsdisposition zeigt und weil sich dadurch einige Widersprüche zu herrschenden Lehrmeinungen ergeben. *Moro* schreibt im Handbuch der Kindertbc. von *Engel-Pirquet* im Kapitel Skrofulose: „Geschlechtsunterschiede sind für die von uns getroffene Begrenzung des Skrofulosebegriffes nicht nachzuweisen." Wir haben dem Skrofulosebegriff dieselbe Begrenzung zugrunde gelegt (exsudativ-entzündliche Haut- und Schleimhauterscheinungen bei meist stark positiver Tuberkulinprobe an Kindern mit exsudativer Diathese) und dabei ergab sich ein eindeutiges Überwiegen der Mädchen mit 64,3%. Nahezu dieselbe Zahl fand *Wiskott* für das vorhergehende Jahrzehnt des Materials derselben Klinik mit 63% (G.V. $= 55{,}5 \pm 11{,}5$).

Ganz besonders überwiegen die Mädchen im 2. Lebensjahr mit 19 Fällen gegenüber 7 Knaben und in Gruppe III mit 35 Fällen gegenüber 17 Knaben. In Gruppe IV und V überwiegen dann leicht die Knaben, aber innerhalb der Fehlergrenze. Auf diese letztere Geschlechtsdisposition in der Präpubertätszeit weist bereits *Klare* nach klinischem Eindruck hin. Unsere Zahlen sind dafür nur ein Hinweis.

Aus dieser eindeutigen Mädchenwendigkeit ergibt sich ein weiterer, zunächst ungeklärter Widerspruch: Als eine Hauptvoraussetzung für die Ausbildung der skrofulösen Symptome gilt das Vorliegen einer exsudativen Diathese. Diese nun fand *v. Pfaundler* (1911) ausgesprochen knabenwendig bei Kindern verschiedener Altersstufen. *F. Lenz* schreibt 1936: „Ein erheblicher Teil der Erbanlagen, welche die exsudative Diathese bedingen können, scheint geschlechtsgebunden recessiv zu sein (während andere Fälle dominant verlaufen) und sagt dann: „*v. Pfaundler* fand unter 200 Fällen mit exsudativer Diathese ein Zahlenverhältnis Knaben : Mädchen $= 2:1$".

Es gilt nun diesen Widerspruch aufzuklären. Neben der exsudativen Diathese und der Tbc.-Infektion wird allgemein dem „Pauperismus" eine Bedeutung für die Entstehung des Krankheitsbildes zuerkannt. Man kann sich vorstellen, daß bei schlechter Pflege Mädchen (lange Haare) häufiger an Pediculosis, Kopfekzemen usw. erkranken als Knaben. Von

Bedeutung ist sicher auch, daß die weibliche Haut eine stärkere Affinität zum Tuberkelbacillus und seinen Produkten zu haben scheint als die männliche; denn *Wendt* konnte durch eine Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren zeigen, daß fast alle Formen der Hauttbc. bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern. Von ausschlaggebender Bedeutung für die Erklärung der von uns festgestellten Mädchenwendigkeit der Skrofulose scheint uns aber die bekannte Tatsache zu sein, daß diese Erkrankungsform eine auffallend günstige Prognose hat (*Moro, v. Pfaundler, Kleinschmidt, Klare* u. a.), was allerdings auch von einigen Autoren bezweifelt worden ist *(Duken, Kruse)*. Wir können also annehmen, daß nur solche Individuen an Skrofulose erkranken, die über eine überdurchschnittliche Resistenz gegenüber der Tbc.-Infektion verfügen. Diese Gebundenheit an eine erhöhte Resistenz muß aber nach den Untersuchungen *v. Pfaundler*s in den jüngeren Jahresklassen — die das Gros unserer Skrofulosefälle stellen — zu einem Überwiegen der Mädchen führen, gewissermaßen als „Negativ" zu der bekannten Übersterblichkeit (infolge geringerer allgemeiner Resistenz) der Knaben, die besonders in diesem Alter zum Ausdruck kommt. Wenn also die Skrofulösen eine Auslese der Resistenten darstellen, was der allgemeinen klinischen Erfahrung entspricht, dann ist schon allein dadurch das Überwiegen der Mädchen in den jüngeren Jahresklassen erklärt, trotzdem die exsudative Diathese in allen Altersgruppen bei Knaben häufiger ist als bei Mädchen *(v. Pfaundler)*.

Abb. 6a deutet darauf hin, daß intrafamiliär infizierte Kinder ihre Skrofulose in früherem Alter durchmachen, die Zahlen liegen allerdings innerhalb der Fehlergrenzen.

Wie für den frischen tbc. Primärherd zeigt das 1. und 2. Lebensjahr eindeutige Disposition für das Auftreten multipler kleiner Herdschatten in der Lunge. Wir diagnostizierten bei dieser Feststellung eine *disseminierte Lungentbc.* (Abb. 7). Es liegt dabei eine typische, im schlechten Lokalisationsvermögen der Kleinsten gegen Infekte gelegene Altersdisposition vor. Es wird nicht nur die Zahl der Herde, sondern auch deren Ausdehnung schlecht begrenzt.

Nimmt die Zahl der Herde in allen Organen unübersehbar zu, wobei die einzelnen Herde gar nicht mehr Zeit haben, sich größer zu entwickeln, so sprechen wir von generalisierter *Miliartbc.* (Abb. 8). Diese befällt mit Vorliebe die Hirnhäute *(Tbc.-Meningitis)*.

Sie nimmt zwar gleichmäßig von 48,4% in Gruppe I bis 12,7% in Gruppe V ab, stellt aber damit immer noch die wichtigste Todesursache bei Tbc. auch im Schulalter dar.

Aus Abb. 8a sieht man, daß bei unbekannter Ansteckungsquelle der Anteil in Gruppe II und III gleich bleibt, bei intrafamiliärer Quelle aber sehr deutlich von II—III abnimmt. Dies ist wahrscheinlich auch eine Auswirkung der dauernden Superinfektion solange die Kinder noch

mehr an die Wohnung gebunden sind. Ändert sich dieser Übelstand im Spielalter, dann lassen auch die intrafamiliären Superinfektionen nach. Außerdem hat die Meningitis bis zum Spielalter im tbc. Milieu schon die meisten Opfer gefordert.

A. Wiskott spricht bei der Meningitis tuberculosa von einer Organ-Altersdisposition, da die frühen Altersstufen fast bei jedem Infekt mit Encephalo-Meningismus reagieren. Dazu kommt noch die ausgedehntere Lymphdrüsenverkäsung bei den Jüngsten *(Engel)* und der dadurch häufiger auftretende Einbruch in eine Vene.

Bei der Miliartbc. zeigt sich besonders, daß unsere Zahlen für Kinderkliniken in Großstädten wohl eine recht konstante Größe darstellen, denn sie sind wie bei der Skrofulose nahezu gleich mit denen *Wiskotts* vom Jahrzehnt vorher.

	1914—1924	1924—1934
Zahl der Fälle	404	307
Miliartbc. d. Lunge	40	35
Infektionsquelle bekannt	30%	30,0%
Intrafamiliäre Quelle	26%	23,1%
Intrafam. im. 1. Lebensjahr	42,3%	43,3%

Noch viel schärfer als für den frischen tbc. Primärherd, die Hilus- und Paratrachealdrüsenvergrößerung, die Primärinfiltrierung, die disseminierte Lungentbc. und die Miliartbc. zeigt das 1. und 2. Lebensjahr eine Disposition für die käsige Pneumonie. Sie ist nichts anderes als die extremste Folge der auch diese Erscheinungsformen auslösenden Altersdisposition: Noch fehlende Antikörperbildung + fehlendes Lokalisationsvermögen. Wir bezeichneten als *käsige Pneumonien* (Abb. 9) nur größere infiltrative Prozesse der Lunge, die nicht rückbildungsfähig sind, sondern zu kavernösem Zerfall neigen. Besonders auffallend ist dabei die sich aus Abb. 9a ergebende wesentlich stärkere Beteiligung der Fälle mit unbekannter Infektionsquelle. Wieweit dafür der unterschiedliche Grad der Superinfektion, wieweit doch vielleicht ererbte Tbc.-Resistenz verantwortlich zu machen sind, könnte nur an Hand eines größeren Materials gedeutet werden.

Auch die *Hauttbc.*, wir führen alle Fälle von Hauttuberkuliden, Skrofuloderm und Lupus vulgaris an neben selteneren Hauterscheinungsformen der Tbc.-Krankheit, überwiegt, wie alle Streuungsformen, eindeutig in den ersten beiden Lebensjahren (Abb. 10).

Die *Knochentbc.* macht hier scheinbar eine Ausnahme, doch ist wohl die gleich starke Beteiligung der älteren Jahrgänge zum großen Teil darauf zurückzuführen, daß alte Herde häufig rezidivieren und nach Jahren wieder zu fisteln beginnen. Gezählt sind nur aktive Knochenherde, z. B. Spina ventosa, Spondylitis, Coxitis usw., *nicht* aber *ausgeheilte* Gelenkveränderungen oder Gibbus (Abb. 11).

Bei den *tbc. Drüsen* außerhalb der großen Körperhöhlen zeigt sich in Gruppe V wieder ein deutlicher Anstieg gegen die Gruppe III und IV außerhalb des mittleren Fehlers der kleinen Zahl. Es handelt sich meist um Halslymphdrüsen (Abb. 12).

Die *Abdominaltbc.* (Abb. 13) ist im wesentlichen eine Angelegenheit des Schulalters, Säuglingsfütterungstbc. sind im Vergleich dazu selten. Die exsudative tbc. Peritonitis entspricht in ihrer Altersverteilung somit der Pleuritis exsudativa und ihr Auftreten ist damit ebenfalls in einer Organ-Altersdisposition begründet, es handelt sich in beiden Fällen um eine Serositis.

Noch viel schärfer als die Pleuritis exsudativa beweist das *Erythema nodosum* e tuberculosi, daß erst von einem gewissen Alter ab die Fähigkeit zu dieser hyperergischen Reaktion entwickelt ist (Abb. 14). Die Prozentverteilung ist in den einzelnen Altersgruppen fast genau wie bei den 22mal größeren Zahlen *Levins* aus Gotenburg (bei *Wallgreen* angeführt). Aber im Gegensatz zur übrigen Ähnlichkeit seiner Verteilung mit der Pleuritis ergibt sich, wie in Abb. 14a dargestellt, eine verhältnismäßig mehr als doppelt so starke Beteiligung der Fälle mit unbekannter Ansteckungsquelle. Außerdem weist *Wallgreen* darauf hin, daß sich das Erythema e tuberculosi zeitlich an eine bestimmte Phase des Krankheitsverlaufes gebunden findet. Er schreibt: „In frischen Fällen entsteht es gerade beim Eintritt der Allergie (hier Tuberkulinempfindlichkeit), am Ende der Tbc.-Inkubation, bei Kindern mit weiter zurückliegendem Primäraffekt hingegen „als Ausdruck eines Allergieumschwunges", und zwar meist im Sinne einer „Allergiesteigerung".

Unsere nun folgenden Syntropieberechnungen und -betrachtungen bieten auch rein statistisch eine Bestätigung dieser Lehre, wie auch eine zahlenmäßige Bestätigung oder Widerlegung mancher anderer auf Grund klinischer Eindrücke entstandener Deutungen von Tuberkuloseerscheinungsformen.

Die Methode der Syntropieberechnung ist zuerst von *v. Pfaundler* 1921 an einem großen klinischen Material angewendet worden. Es gilt dabei festzustellen, ob je zwei Krankheitsbilder über durchschnittlich häufig oder selten bei ein und demselben Kinde zusammen vorkommen, und diese Zahlen nach einem von *v. Pfaundler* angegebenen Index $s = \frac{N_{AB} \cdot N}{N_A \cdot N_B}$ auszuwerten. Gezählt sind gleichzeitiges Vorkommen und auch unmittelbar zeitliches Aufeinanderfolgen von Erscheinungsformen an ein und demselben Kind. In dem Index bedeutet N die Gesamtzahl der Fälle, = 1000. N_{AB} — Zahl der Kinder, die die jeweiligen Erscheinungsformen zugleich aufweisen, N_A = Zahl der Kinder, die nur die Erscheinungsform A aufweisen, N_B = Zahl der Kinder, welche nur die Erscheinungsform B aufweisen. Liegt der Index weit unter 1,0, dann schließen sich die beiden Erscheinungsformen gewissermaßen aus: „Dystropie". Das kann schon lediglich durch verschiedene Altersdispositionen bedingt sein, wir sprechen dann von Scheindystropie. „Liegt der Wert von s über 1, so liegt „Syntropie" vor. Die indifferente Zone der „Neutrotropie" liegt nach *v. Pfaundler* zwischen den Werten 1,0 und 0,6.

Nach Feststellung der Zahlenwerte heißt es nun in beiden Fällen den inneren oder äußeren Gründen dieser Syn- oder Dystropie nachzuspüren. In den meisten Fällen werden so bereits bekannte oder vermutete Zusammenhänge zahlenmäßig bestätigt werden. Doch erlaubt der Index bei größeren Zahlen nicht nur ein qualitatives, sondern auch ein quantitatives Urteil über innere Beziehungen zwischen zwei Erscheinungsformen, und dieses läßt sich doch auf Grund nur klinischer Erfahrung schwer gewinnen *(v. Pfaundler)*.

Tabelle 3.

Syntropie der kindlichen Tbc-Formen

	frischer tbc. Primärherd der Lunge	Verkalktbc. Primärherd der Lunge	verkalkte Hilusdrüsen	vergrößerte Hilusdrüsen	Hilus- u. Paratracheal-drüsenvergr.	Primärinfiltrierung	Sekundärinfiltrierung	Infiltrierung	Pleuritis exsudativa	Skrofulose	disseminierte Lungentbc.	Miliartbc. d. L. + Meningitistbc.	käsige Pneumonie	Phthisis pulmonum	Knochentbc.	Hauttbc.	Halsdrüsentbc.	Abdominaltbc.	Erythema nodosum	Summe
frischer tbc. Primärherd der Lunge		1	1	57	30	4	16	8	6	4	14	62	12	0	6	9	2	3	4	126
Verkalktbc. Primärherd der Lunge	0,09		8	34	5	5	25	19	12	7	4	10	0	0	1	4	2	2	4	87
verkalkte Hilusdrüsen	0,13	2,0		2	4	2	12	5	3	2	2	4	0	0	1	4	3	3	0	46
vergrößerte Hilusdrüsen	1,02	0,86	0,09		0	25	127	55	43	38	28	98	7	0	11	18	14	8	31	447
Hilus- u. Paratracheal-drüsenvergrößerung	1,36	0,33	0,50	0		21	80	31	12	19	13	47	78	1	11	12	6	7	10	174
Primärinfiltrierung	0,38	0,70	0,53	0,67	1,48		6	6	6	12	10	11	3	0	2	7	2	4	9	82
Infiltrierung	0,42	0,94	0,85	0,95	1,51	0,24		6	37	38	18	29	6	1	9	20	8	7	19	305
Sekundärinfiltrierung	0,44	1,51	0,75	0,85	1,22	0,50	0,12		16	17	3	4	3	1	5	5	4	2	4	145
Pleuritis exsudativa	0,36	1,03	0,49	0,70	0,51	0,55	0,89	0,83		3	10	5	6	3	1	8	2	3	4	134
Skrofulose	0,32	0,82	0,45	0,87	1,10	1,50	1,27	1,20	0,22		1	3	1	0	4	4	7	1	6	98
disseminierte Lungentbc.	1,63	0,68	0,64	0,92	1,09	1,80	0,87	0,31	1,08	0,15		21	15	3	3	8	1	4	0	68
Miliartbc. der Lunge + Meningitistbc.	1,55	0,38	0,28	0,71	0,88	0,44	0,31	0,09	0,12	0,10	1,04		16	0	9	20	7	7	2	307
käsige Pneumonie	1,99	0	0	0,34	2,15	0,76	0,47	0,43	0,93	0,21	4,60	1,09		2	3	5	1	3	0	48
Phthisis pulmonum	0	0	0	0	0,34	0	0,19	0,42	1,32	0	2,60	0	2,45		0	1	0	0	0	17
Hauttbc.	1,49	0,36	0,68	0,77	1,98	0,76	0,92	1,08	0,23	1,28	1,38	0,92	1,98	0		9	5	2	1	32
Knochentbc.	0,96	0,61	1,16	0,54	0,92	1,12	0,87	0,46	0,79	0,54	1,58	0,87	1,39	0,79	3,15		4	4	2	75
Halsdrüsentbc.	0,37	0,53	1,52	0,73	0,81	0,57	0,61	0,62	0,35	1,66	0,34	0,53	0,49	0	3,65	1,24		3	2	43
Abdominaltbc.	0,50	0,48	1,32	0,37	0,84	1,02	0,48	0,29	0,47	0,21	1,23	0,48	1,28	0	1,30	1,11	1,46		0	48
Erythema nodosum	0,65	0,94	0	1,42	1,17	2,23	1,28	0,57	0,61	1,25	0	0,13	0	0	0,64	0,55	0,96	0		49
Summe	126	87	46	447	174	82	305	145	134	98	68	307	48	17	32	75	43	48	49	1000

1000 Kinder — 2115 Erscheinungsformen

Besonders bemerkenswerte, zumeist im Text erwähnte Indices sind — soweit sie mindestens außerhalb des einfachen mittleren Fehlers liegen — durch Fettdruck hervorgehoben. Die Berechnung der Fehlergrenze erfolgte nach der von *Tietze* angegebenen Formel (mitgeteilt in der Arbeit von *Scheer*). In der Rubrik „Infiltrierung" sind zusammengefaßt: Primärinfiltrierungen + Sekundärinfiltrierungen + alle anderen unter diesen beiden Formen nicht aufgeführten Infiltrierungen. Weitere Erläuterungen im Text.

Wir fanden bei unseren 1000 Kindern folgende Syntropieverhältnisse:

Wie Tabelle 3 zu lesen ist, zeigen wir an einem Beispiel: Wie oft treffen frische Primärherdtbc. und käsige Pneumonie zusammen? Das ist abzulesen am Überschneidungspunkt der ersten waagerechten Spalte für frische Primärherdtbc. und der senkrechten Spalte für käsige Pneumonie. Von den 1000 Kindern hatten 126 einen frischen tbc. Primärherd, 48 eine käsige Pneumonie, 12 Kinder hatten beide Erscheinungsformen gemeinsam. Der entsprechende Index findet sich im linken unteren Dreieck im Schnittpunkt der waagerechten Spalte für käsige Pneumonie und der senkrechten für frische Primärherdtbc. s = 1,99.

Wir sprechen nun der Reihe nach die bemerkenswerten Indices durch: Frische Primärherdtbc. und käsige Pneumonie treffen überdurchschnittlich häufig bei ein und demselben Kind zusammen, weil käsige Pneumonie sich häufig an die frische Primärherdtbc. unmittelbar anschließt. Frische Primärherdtbc. wird vor allem in den ersten Lebensjahren sicher diagnostiziert und zu dieser Zeit kommt es infolge fehlender Lokalisationsfähigkeit zur schrankenlosen Ausbreitung der Erkrankung. Es fehlt noch jegliche spezifische und unspezifische Infektionsabwehr.

Ähnliche Verhältnisse liegen in den erhöhten Indices für frische Primärherdtbc. und disseminierter Lungentbc., für frische Primärherdtbc. und Miliartbc., für fr. Primärherdtbc. mit Hauttbc. angedeutet. Es kommt infolge der ausgiebigen käsigen Einschmelzungen der geschwollenen Lymphdrüsen häufig zur Blutaussaat und damit zu multiplen bis zahllosen Herden. Bei dem Index für fr. Primärherdtbc. und Pleuritis exsudativa liegt Scheindystropie vor, infolge unterschiedlicher Altersdisposition.

Die Skrofulosesymptome treten erst bei einer wesentlich gesteigerten Allergielage auf. Diese kann bei einem frisch entstandenen Herde noch nicht entwickelt sein. s für Skrofulose und frische Primärherdtbc. = 0,32 hat also seinen Grund in der Definition der Erkrankungsformen.

Der Index für verkalkten Primärherd und Miliartbc. s = 0,38 ist wiederum eine Bestätigung der bekannten Tatsache, daß es bei bereits begonnener Verkalkung nur noch selten zur Generalisierung kommt *(H. Langer)*. Das gleiche gilt für das gegenseitige Ausschließungsverhältnis von verkalkten Hilusdrüsen und Miliartbc. s = 0,28. Entsprechend fanden wir in keinem Fall mehr eine käsige Pneumonie, wenn schon Verkalkung eingesetzt hatte. Entsprechend auch Dystropie für verkalkten tbc. Primärherd und Hauttbc.

Daß verkalkte Hilusdrüsen und verkalkter tbc. Primärherd der Lunge überdurchschnittlich häufig zusammentreffen, ist nichts anderes als der Ausdruck ein und derselben Heilungstendenz des betreffenden Organismus: er schließt den entstandenen Gewebsdefekt durch Kalk und grenzt damit die vorhandenen Bacillen ein.

Die Dystropie zwischen Hilus- und Paratrachealdrüsenvergrößerung und verkalktem tbc. Primärherd hat darin ihren Grund, daß eben Paratrachealdrüsentbc. dann erst entsteht, wenn der befallene Körper nicht die Fähigkeit zur sofortigen Abgrenzung und Ausheilung des Prozesses, d. h. zur primären Verkalkung aufbringt. s für diese beiden Erscheinungsformen = 0,33.

Verkalkte Hilusdrüsen und Erythema nodosum treffen bei unseren hier etwas kleinen Zahlen nie zusammen. Es ist ja bekannt, daß bei Erythema nodosum fast immer Hyperergie mehrere Wochen nach der Erstinfektion erreicht wird, während die Allergielage nach Abschluß der Verkalkung sich der positiven Anergie nähert. Nach *Wallgreen* ist das Erythema e tuberculosi zeitlich an eine bestimmte Phase des Krankheitsablaufes gebunden. In frischen Fällen entsteht es „gerade beim Eintritt der Allergie (hier Tuberkulinempfindlichkeit) am Ende der Tbc.-Inkubation", bei Kindern mit weiter zurückliegendem Primäraffekt hingegen „als Ausdruck eines Allergieumschwunges, und zwar meist im Sinne einer Allergiesteigerung".

Interessant sind die indifferenten Indices bei Hilusdrüsentbc. Diese wird zwar bei 44% aller Kinder festgestellt, aber so, daß sie im Röntgenbild zu diagnostizieren ist, trifft sie mit keiner Erscheinungsform besonders häufig zusammen.

Anders wieder der extreme Fall der Hilus- und *Paratracheal*drüsentbc.: Wenn es schon zu großen Drüsenschwellungen über das Lymphdrüsenabflußgebiet des Primärkomplexes hinaus gekommen ist, dann macht die Erkrankung häufig auch noch weitere Erscheinungsformen, wie Infiltrierungen, käsige Pneumonie, Hauttbc. Dementsprechend sind die Indices für Hilus- und Paratrachealdrüsenvergrößerung und Infiltrierungen s = 1,51, für Hilus- und Paratrachealdrüsenvergrößerung und käsige Pneumonie s = 2,15, für Hilus- und Paratrachealdrüsenvergrößerung mit Hauttbc. s = 1,98.

Die Beziehung zwischen Primärinfiltrierung der Lunge und disseminierter Lungentbc. ist wohl nur scheinbar durch die gleiche Altersdisposition gegeben. Eine innere Beziehung dürfte vielleicht darin liegen, daß in dem „Angehen" nur einer beschränkten Zahl von Streuungsherden ebenso wie in dem Vorgang der Infiltrierung eine relative Immunität zum Ausdruck kommt bei Allergiesteigerung. Wenn diese in dem Kampf zwischen Körper und Bacillus (*Redeker:* „Antibiose") nachläßt, kommen eben die Disseminationsherde zur Verkäsung, werden damit größer und auf der Röntgenplatte als Schatten sichtbar.

Für häufiges Zusammentreffen zwischen Primärinfiltrierung und Erythema nodosum sind die inneren Gründe oben schon angeführt. Beide Erscheinungsformen treten etwa im gleichen Abstand von der Erstinfektion auf und in beiden kommt dieselbe Hyperergie zum Aus-

druck (als Indicator kann die in beiden Fällen stark positive Tuberkulinprobe herangezogen werden).

An den Infiltrierungen ist auffallend, daß sie nur selten bei Miliartbc. auftreten, worauf *Kleinschmidt* schon hinweist. Diese beiden Erscheinungsformen haben auch eine wesentlich verschiedene Immunitäts- und Allergielage als Basis, ihr Index ist entsprechend s = 0,31.

Die Infiltrierungen sind sicherlich eine typische Erkrankungsform der lymphatischen und reizbaren Konstitution, deshalb auch als „Skrofulose der Lunge" bezeichnet *(Schlack)*.

So zeigte *Klare* an 62 Fällen, daß die Entstehung der kindlichen Lungeninfiltrierungen eine exsudativ-lymphatische Konstitution zur Voraussetzung hat. Wenn sie nun ausgesprochen selten mit Miliartbc. zusammen vorkommen — unser Krankengut ist für diese Frage groß genug —, so dürfte das ziemlich der Ansicht *Klare*s widersprechen, daß Miliartbc. mit besonderer Vorliebe Kinder mit lymphatischer Konstitution befalle. Sinngemäß kommt ein Entstehen von Miliartbc. bei Sekundärinfiltrierung oder gar umgekehrt nur ganz selten vor. *Kleinschmidt* schreibt entsprechend: „Da ist mir nun schon seit langem aufgefallen, daß die an einer generalisierten Tbc. zugrunde gehenden Kinder fast nie eine stärkere entzündliche Reaktion um ihren Primäraffekt aufweisen."

Auch zwischen disseminierter Lungentbc. und Sekundärinfiltrierung besteht Dystropie; diese ist teils als Scheindystropie aufzufassen, teils hat sie ihren Grund in der ganz unterschiedlichen Immunitätslage.

Für Pleuritis exsudativa und Skrofulose ergibt sich s = 0,22. Diese deutliche Dystropie hat ihren Grund in der ganz unterschiedlichen Altersdisposition der beiden Manifestationsformen. Skrofulose befällt vorwiegend die Kleinkinder, Pleuritis exsudativa die Schulkinder. Es liegt also eine Scheindystropie vor. Scheindystropie dürfte auch in dem Index für Pleuritis exsudativa und Miliartbc. liegen, s = 0,12. Doch liegt hier auch der innere Grund gegensätzlicher Immunitäts- und Allergielage vor. Dieselben Gründe gelten für die Dystropie Pleuritis exsudativa — Hauttbc. mit einem Index s = 0,23.

Handelt es sich zwischen Skrofulose und Pleuritis exsudativa um Scheindystropie, so dürfte die Skrofulose zu den Streuungsformen, disseminierter Lungentbc., Miliartbc. sowie zur käsigen Pneumonie wirkliche Dystropie zeigen. Die Indices sind hier in derselben Reihenfolge s = 0,15; s = 0,10; s = 0,21.

Bei diesen Streuungsformen besteht Neigung zur negativen Anergie, während die Skrofuloseerscheinungen Ausdruck der hyperergischen Reaktion auf die Tbc.-Infektion sind. Die käsige Pneumonie spielt sich allerdings meist schon im 1. und 2. Lebensjahr ab, während die Skrofulose erst im 2. Lebensjahr stärker einsetzt und dann noch

bis zum 8. Lebensjahr anhält. Es spielt also hier sicher auch die verschiedene Altersdisposition eine gewisse Rolle.

Dasselbe gilt wohl umgekehrt für die Beziehungen zwischen Skrofulose und Abdominaltbc. Der Index s = 0,21. Skrofulose spielt sich vorwiegend im Spielalter, Abdominaltbc. im Schulalter ab.

Sehr deutliche Syntropie besteht für disseminierte Lungentbc. mit käsiger Pneumonie, s = 4,60. Das kommt daher, daß viele käsige Pneumonien nebenbei Disseminationsherde zeigen oder die disseminierte Lungentbc. in käsige Pneumonie übergegangen ist. Charakteristisch für beide ist, daß die Krankheit gewissermaßen schon im immunblanden Körper entsteht und so rasch um sich greift, weil der Körper bald in den Zustand negativer Anergie gerät.

Die deutliche Dystropie von Erythema nodosum zu disseminierter Lungentbc. und Miliartbc. liegt einerseits in der gegensätzlichen Immunitätslage, andererseits in der entgegengesetzten Altersdisposition begründet. Besonders für die Dystropie zwischen Erythema nodosum und Miliartbc. mit s = 0,13 dürfte der innere Grund der ganz verschiedenen Allergielage wichtig sein. Bei Erythema nodosum findet man immer eine stark positive Tuberkulinprobe, während sie bei Miliartbc. häufig nur schwach oder negativ ausfällt.

Infolge entgegengesetzter Altersdisposition kommen auch Erythema nodosum und käsige Pneumonie bei unserem Material in keinem Fall zusammen vor.

Daß es bei der geringen Abwehrfähigkeit bei der käsigen Pneumonie leicht zu Hauterscheinungen kommt, ist zu vermuten. Bei unseren allerdings allzuwenigen Fällen mit Hauterscheinungen kann der errechnete Index von 1,98 nur ein ungewisser Hinweis sein.

Sonst jedoch besagt der Index auch bei ziemlich kleinen Zahlen viel. Denn wenn zwei an sich seltenere Erscheinungsformen doch noch einige Male zusammen vorkommen, so dürfte doch eine engere innere Beziehung dahinter verborgen sein. Der syntropische Index bringt diesen Zusammenhang dadurch besonders deutlich zum Ausdruck, daß er mit fallender Häufigkeit der Merkmale steigt. In dieser Abhängigkeit von der Häufigkeit der einzelnen Merkmale sehen wir also nicht einen „Fehler", wie *Lenz* meint, sondern eher einen Vorzug.

Deutlicher ist der Index s = 3,75 bzw. s = 3,65 für das Zusammentreffen von Haut- und Knochentbc. und von Haut- mit Halsdrüsentbc. Diese beiden Syntropien sind begründet in der gemeinsamen Entstehungsart durch eine Blutaussaat. Dabei kommt vielleicht die Knochentbc. nur scheinbar häufiger vor, weil sie in vielen Fällen mehrere Jahre lang andauert, infolgedessen für ein und dasselbe Kind wiederholt gezählt wurde, so lange sie noch aktiv war.

Mit dem s = 0,0 für Erythema nodosum mit Abdominaltbc. ist auf eine echte Dystropie hingewiesen. Der käsigen Mesenterialdrüsentbc., welche häufig die Peritonitis tuberculosa auslöst, ebenso wie der Darmtbc. liegt eine wesentlich andere, ungünstige Allergie und Immunitätslage zugrunde als dem Erythema nodosum. Bei Abdominaltbc. liegt auch fast immer ein größerer Zeitraum zwischen Erstinfektion und Auftreten der Bauchsymptome, während das Erythema nodosum meist bald nach der Erstinfektion sich einstellt.

Es hat noch den Anschein, als ob Erythema nodosum häufig mit besonders großtumoriger Hilusdrüsentbc. auftrete. Leider liegen aus den Jahrgängen 1924—1927 nur selten brauchbare Röntgenplatten der Lunge bei Erkrankung an Erythema nodosum vor.

So hat also unsere Syntropiebetrachtung mit ihren Zahlen fast durchwegs bekannte Zusammenhänge bestätigt, auch einen strittigen Punkt, das Zusammentreffen von Miliartbc. mit Lungeninfiltrierungen geklärt. Leider sind für manche Fragen unsere Zahlen für diese statistische Methode zu klein, es ist aber trotzdem beachtlich, daß die Zahlen in keinem Fall mit bekannten klinischen Tatsachen in Widerspruch geraten, womit die Brauchbarkeit der Methode wiederum erwiesen ist (vgl. auch *Scheer*). Dies ist das eine Ergebnis der Arbeit. Das andere besteht im Nachweis sicherer Altersdispositionen, besonders derjenigen des Schulalters für Pleuritis exsudativa, Erythema nodosum und Abdominaltbc., der des Spielalters für Skrofulose und der der ersten Lebensjahre besonders für die Streuungsformen. Außerdem ergab sich die Feststellung einer deutlichen Geschlechtsdisposition, und zwar der Mädchen für Skrofulose, etwas weniger sicher die der Knaben für Pleuritis exsudativa und disseminierte Lungentbc. Für die übrigen Erscheinungsformen ergibt sich durchwegs keine sichere Geschlechtsdifferenz, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Pubertätsphthisen aus äußeren Gründen in die Betrachtung nicht eingeschlossen werden konnten.

Schrifttum.

Bauer: Beitr. Klin. Tbk. **59**. — Z. Tbk.forsch. **34**, H. 7; **39**, H. 3; **40**, H. 7. — *Borchardt:* Klinische Konstitutionslehre. Berlin 1930. — *Coerper:* Z. Kinderheilk. **23**, H. 3. — Z. Tbk. **43**, H. 4. — *Czerny:* Jb. Kinderheilk. **70**. — *Diehl* u. *v. Verschuer:* Der Erbeinfluß bei der Tuberkulose (Zwillingstuberkulose II). Jena 1936. — *Duken:* Erg. inn. Med. **39**. — *Engel* u. *Segall:* Occulte Tbc. und Altersdisposition. Handbuch von *Engel* und *Pirquet*. Leipzig 1930. — *Escherich:* Wien. klin. Wschr. **1909 I**. — *v. Gröer:* Allgemeine Prognostik der Tbc.-Infektion. Handbuch von *Engel* u. *Pirquet*. — *Hamburger* u. *Monti:* Münch. med. Wschr. **1909 I**. — *Hayek:* Beitr. Klin. Tbk. **59**, H. 3. — Zbl. Tbk.forsch. **39**. — *Holló:* Zbl. Tbk.forsch. **38**, H. 3, 4. — *Hottinger:* Tbk.bibl. H. 44. — *Ickert:* Beitr. Klin. Tbk. **72**. — Z. Tbk. **44**, H. 6. — *Klare:* Konstitution und Lungeninfiltrierungen. Stuttgart 1930. — Klin. Wschr. **1933 I**, 65. — Konstitution und Tbc. im Kindesalter. Leipzig 1935. —

Klare u. *Knüsli:* Die Tuberkulosetherapie des praktischen Arztes. Leipzig 1936. — *Kleinschmidt:* Mschr. Kinderheilk. **25**, H. 1. — Beitr. Klin. Tbk. **59**. — Dtsch. Tbk.bl. 8, H. 9. — *Lange:* Dtsch. med. Wschr. **1935 II**. — *Langer:* Z. Kinderheilk. **49**. — *Laves, Sandels* u. *Weber:* Mschr. Kinderheilk. **56**. — *Lenz:* Menschliche Erblehre von *Bauer, Fischer* u. *Lenz*. Berlin 1936. — *Moro:* Dtsch. med. Wschr. **1909 I**. — Jb. Kinderheilk. **116**. — *Müller, Fr. v.:* Münch. med. Wschr. **1925 I**. — *Pagel:* Beih. Med. Klin. **1933**. — *Peiser:* Z. Tbk. **65**, H. 5 u. 6. — Klin. Wschr. **1931 I**, 77. — *v. Pfaundler:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1911**. — Klin. Wschr. **1924 II**. — *v. Pfaundler* u. *v. Seht:* Z. Kinderheilk. **30**. — *Pusik:* Z. Tbk. **69**, H. 4. — *Ranke:* Arch. Kinderheilk. **54**. — Münch. med. Wschr. **1917 I**. — *Redeker:* Z. Tbk. **43**, H. 2. — *Ritala:* Statistische mittlere Fehler, Formeln, Tabellen und Erklärungen. Helsinki 1933. — *Scheer:* Z. Kinderheilk. **49**. — *Schlack:* Beitr. Klin. Tbk. **63**, H. 3. — *Seiffert:* Z. Tbk. **60**, H. 1; **66**, H. 3/4; **73**, H. 3. — *Simon* u. *Redeker:* Lehrbuch der Kindertbc. Leipzig 1930. — *Starke:* Beitr. Klin. Tbk. **83**, H. 3. — *Tönell:* Zbl. Tbk.forsch. **1935**, H. 9 u. 10. — *Viethen:* Beih. Jb. Kinderheilk. H. 34. — *Weinberg:* Tbc. und Familie. Handbuch von *Engel* u. *Pirquet*. — *Wendt:* Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1928. — *Wiese:* Zbl. Tbk.forsch. **39**, H. 1 u. 2. — *Wiskott:* Z. Kinderheilk. **42**. — Beih. Jb. Kinderheilk. H. 32. — Mschr. Kinderheilk. **56**.

Universitäts-Kinderklinik München.

Kleine Mitteilung.

(Aus der Kgl. Universitäts-Kinderklinik in Zagreb.
[Vorstand: Prof. Dr. *E. Mayerhofer.*])

Ein Fall von Lungenechinococcus bei einem Kinde.

Von

Dr. Oskar Seidl,

Volontärarzt der Klinik.

(Eingegangen am 2. November 1937.)

Ein 8jähriges Mädchen, T. A. aus Dalmatien (Novalja, Insel Pag) wurde am 26. 5. 37 hochfiebernd und stark dispnoisch in die Klinik eingeliefert. Die Mutter, eine arme Fischersfrau, erzählte uns, daß das Kind im Januar dieses Jahres Masern ohne Komplikationen mitgemacht hat. In der Rekonvaleszenz traten heftige rechtsseitige Brustschmerzen wie auch ein Reizhusten auf. Der Husten war von einem spärlich schleimigem Auswurf begleitet. — Einige Tage vor der Aufnahme bekam das Kind einen Schüttelfrostanfall und nachher hohes Fieber. Die Atemnot nahm auffallend zu und die früher nicht leichten Brustschmerzen verstärkten sich zu heftigem Seitenstechen. Malariauntersuchungen mehrmals negativ! Wir fanden ferner beim Atmen ein Nachschleppen der rechten Brusthälfte, eine Erweiterung derselben mit Verstrichensein der Zwischenrippenräume, eine Dämpfung der ganzen Seite mit Abschwächung des Atemgeräusches und des Stimmfremitus. In den obersten Partien war der Lungenklopfschall rechts etwas tympanitisch und das Atemgeräusch lauter. Hinten unten lag neben der Wirbelsäule auf der gesunden Seite eine schmale dreieckige Dämpfungsfigur *(Rauchfuß-Grocco)*. Die Verschiebung der Herzdämpfung nach links und der Leberdämpfung nach unten vervollständigten anscheinend das klare Bild einer exsudativen Brustfellentzündung. Bei der Probepunktion erhielten wir wie bei einer exsudativen Pleuritis tatsächlich 50 g gelblicher steriler Flüssigkeit, die eine schwach positive *Rivalta*sche Reaktion zeigte (3% Essigsäure). Die Röntgenuntersuchung bestätigte weiterhin unsere anfängliche Pleuritisdiagnose. Es zeigte sich hierbei eine diffuse, intensive Verschattung der rechten Brusthälfte, wobei auch der Zwerchfellrippenwinkel deutlich verdunkelt war. Der weitere Verlauf dieser Erkrankung, der klare klinische Befund, sowie die stark positive exsudative *Pirquet*sche Reaktion berechtigten uns weiterhin anzunehmen, daß wir in diesem Falle eine akute Exacerbation der Lungentuberkulose vor uns hatten, und zwar in Begleitung einer Pleuritis exsudativa. Nach 2 Tagen jedoch änderte sich das Allgemeinbefinden der Patientin. Die Temperatur sank langsam zum Normalen, die Atmung besserte sich und die Cyanose schwand. Diese rasche Besserung erklärten wir mit der durch die Punktion verursachten Entlastung und durch eine hierdurch eingeleitete beschleunigte Resorption. Der physikalische Befund änderte sich aber durchaus nicht so, wie es nach einer solchen offensichtlichen Besserung des Allgemeinbefindens zu erwarten gewesen wäre. Leider konnten wir die Ausheilung bzw. die vollkommene Resorption nicht weiter verfolgen, weil das Kind nach einigen Tagen wegen der finanziellen Schwierigkeiten der Eltern aus der Klinik entlassen werden mußte. — Die kurze Zeit, die uns zur Verfügung stand, die Anamnese und das vorliegende akute Krankheitsbild bzw. der physikalische und der röntgenologische Pleuritisbefund verursachten es, daß wir auf eine falsche

Fährte geführt worden sind. Den Kern der Erkrankung haben wir damals nicht erfaßt. Auch aus der damals bestehenden Eosinophilie (bis 20%) konnten wir keine weiteren Rückschlüsse ziehen, da im Stuhl reichlich Ascariden- und Oxyureneier gefunden worden sind. Aber verfolgen wir den weiteren interessanten Verlauf der Erkrankung!

Das Kind kam nunmehr in häusliche Pflege und erholte sich dabei auffallend rasch und gut. Der starke Reizhusten verminderte sich zu einem Hüsteln ohne Auswurf. Das quälende Seitenstechen ließ an Intensität nach, obzwar es nie völlig aufgehört hatte. Das Kind bekam bald wieder ein gesundes Aussehen. Diese scheinbare Genesung dauerte aber nicht lange. 3 Wochen nach der Entlassung rezidivierte der anscheinend pleuritische Prozeß. Plötzlich, nämlich aus fast voller Gesundheit, meldete sich wieder das *heftige* Seitenstechen und, mit einem Schüttelfrost eingeleitet, das hohe Fieber. Der Verlauf dieses Anfalles war diesmal noch viel akuter als das erste Mal vor der Klinikaufnahme. Die Probepunktion, die wir früher als die Ursache der schnellen Resorption auffaßten, wurde diesmal unterlassen.

Nach dieser Erneuerung des Prozesses samt seinem akuten Verlauf genas das Kind neuerdings, doch blieben jetzt die Brustschmerzen in einer sehr quälenden Art dauernd weiter bestehen, weshalb das Mädchen abermals in die Klinik eingeliefert wurde.

Bei verhältnismäßig gutem Allgemeinzustande hatte sich der physikalische Befund fast gar nicht verändert; nur in dem Röntgenbilde sahen wir das pleuritische Exsudat fast gänzlich resorbiert; die diffuse Beschattung, die früher im Röntgenbilde die ganze rechte Brustseite einnahm, zeigte nunmehr in den ganz oberen und unteren Teilen Aufhellungen. Der jetzt zurückgebliebene Schatten wies eine untere scharfe Grenzbildung auf, so daß er einer Tumorbildung glich. Bei den differentialdiagnostischen Erwägungen ließen wir uns hauptsächlich von zwei Erscheinungen führen: Zuerst durch die Symptomenlosigkeit vor und zwischen den zwei akuten Prozessen, und zweitens zeigte die Patientin trotz des schweren Lungenbefundes ein gesundes Aussehen. Sie war weder anämisch noch kachektisch. Durch diese Momente konnten wir maligne Bildungen raumbeengender Lungenprozesse, wie Bronchial-Lungencarcinome, abgesackte interlobäre Empyeme und ähnliches ausschließen. Die anscheinende Benignität des Prozesses, wie die anamnestisch angegebenen heftigen Brustschmerzen ohne irgendwelche andere Beschwerden ließen bei uns den klinischen Verdacht auf eine Echinokokkenerkrankung aufkommen.

In dieser Hinsicht ausgeführte *cutane Hautreaktionen (Cassoni, Botteri)* und ihr *positiver Ausfall* befestigte unsere klinische Diagnose.

Nach der Probeimpfung mit Echinokokkenantigen (Kemika) bildete sich innerhalb von 5 Min. sekundär eine Quaddel mit zackig ausgebuchtetem Rande, und nach 24 Stunden zeigte sich die spezifische Spätreaktion in der Form von einem entzündlichen Ödem (4—5 cm im Durchmesser). Noch vor der Impfung wurde die *Bordet-Gengou-Ghedini-Weinberg*sche Reaktion (Komplementbindung mit Echinokokkenantigen im Blutserum) ausgeführt, die ein positives Resultat ergab.

Dank dieser allergischen Proben gelang es uns, nachdem zuerst die Anamnese, die physikalischen und hämatologischen Methoden (Eosinophilie, Blutsenkungsgeschwindigkeit) sowie in gewissem Sinne auch die

röntgenologische Untersuchung im Stiche gelassen hatten, diesen Fall schließlich doch richtig zu erfassen und aus therapeutischen Rücksichten die baldige Operation anzuraten. Das Kind wurde dann auch am 4. 10. 37 in der chirurgischen Klinik mit Erfolg operiert *(Budisavljević)*, wobei die Echinokokkenblase ohne weitere allergische Folgen entfernt werden konnte.

Die Echinokokkenkrankheit findet man fast in allen Ländern Europas. Jugoslawien mit einigen anderen Balkanstaaten (Griechenland und Bulgarien) sind außer Island und Mecklenburg vor allen anderen am stärksten durchseucht. Besonders das Küstenland, Dalmatien und die angrenzenden Gebiete zeigen endemische Herde.

So finden wir in den von *Peičić* zusammengestellten Statistiken über die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in Jugoslawien vom Jahre 1920 bis 1930 insgesamt 921 Fälle. Davon fallen allein auf Dalmatien 680 Erkrankungen.

Die Krankheit lokalisiert sich am meisten in der Leber (nach *Peičić* 63,2%). Dieser Prozentsatz stimmt mit den früheren Statistiken von *Perišić* überein. In der Häufigkeit folgen nach der Leber die Lungen als Lokalisationsorgan. *Lukač* brachte eine Statistik von 101 Echinococcusfällen, in welcher er den Prozentsatz der Lungenerkrankung auf 11,8% ansetzte. *Peičić* und der Grieche *Tool* fanden die höchste Erkrankungsziffer dieses Organs (bis auf 16%). Die Kinder erkranken in dem ersten Dezennium nicht so häufig wie die Erwachsenen (*Peičić* in Jugoslawien 6,4% Kinder, *Stojanov* in Bulgarien unter 180 Fällen 9,1%). Aber immerhin haben sich die meisten Cystenträger gerade in der Kindheit infiziert (*Deve*, *Madelung* u. a.), wenn sie auch bis zum 3. Dezennium ohne Symptome bleiben.

Bei dieser geringen Häufigkeit der Erkrankung bzw. des Manifestwerdens in der Kindheit wird es uns leicht verständlich erscheinen, warum wir bis heute keinen einzigen Fall von Lungenechinococcus in unserer Klinik gehabt haben. Zagreb liegt nämlich in einer Gegend, die ganz frei von Echinokokken ist, und die Erkrankungsfälle aus Dalmatien werden größtenteils in den dortigen Spitälern zurückgehalten.

In unserem Falle aber war im Beginne das ursprüngliche Bild der Echinokokkenerkrankung verdeckt, wodurch die Diagnosenstellung erschwert worden ist.

Zusammenfassung.

Eine bestehende Tuberkuloseinfektion eines 8jährigen dalmatinischen Mädchens mit positiven Tuberkulinreaktionen, ferner das akute Aufflammen der vorliegenden Erkrankung nach Masern und nicht zu allerletzt eine scheinbare Pleuritis mit Exsudat verdeckten das Bild einer schon vorhanden gewesenen Echinokokkenerkrankung der Lunge. Erst eine längere klinische Beobachtung des Kindes, wobei sich Schüttelfrostanfälle und äußerst schmerzhafte Anfälle von Seitenstechen, welche im allgemeinen der Pleuritis in dieser Stärke und Zeitdauer nicht eigen sind, ferner die erst langsam sich klärenden Röntgenbilder und hauptsächlich die positive

Allergiereaktionen mit dem Echinokokkenantigen *(Botteri)* und die Echinokokkenkomplement-Bindungsreaktion ergaben die richtige Diagnose einer Echinokokkenerkrankung mit dem Sitze in der Lunge. Auf Grund der pädiatrischen Diagnose wurde dann das Kind der operativen Heilung zugeführt. Die pädiatrische Literatur kennt wenig Fälle dieser Art.

Schrifttum.

Behrenroth: Erg. inn. Med. **10**. — *Bonzanigo, Angelo:* Schweiz. med. Wschr. **1935 I**. — *Botteri:* Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.) **52**, Nr 12 (1930). — Wien. med. Wschr. **1934**, Nr. 32/33. — *Budisavljević:* Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.) **52**, Nr 12 (1930). — *Lukač:* Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.) **52**, Nr 12 (1930). — *Morquio Luis, Josè Bonava* i *A. Josè:* Arch. Pediatr. Monquay **6** (1934). — *Peičić, R.:* Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.) **52**, Nr 12 (1930). — *Rosso, Carlo:* Clin. Pediatr. **16** (1934).

Kgl. Universitäts-Kinderklinik in Zagreb.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. Main.)

Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes.

Von

B. de Rudder.

(Eingegangen am 11. Dezember 1937.)

Von „Familiarität" pflegt man unter anderem dann zu sprechen, wenn Mitglieder einer Familie eine größere Ähnlichkeit im Ablaufe der gleichen Krankheit zeigen, als wir sie „sonst" gewohnt sind. Eine genauere Fassung des hier absichtlich vorerst so unbestimmt gewählten Wörtchens „*sonst*" wird sich im folgenden noch ergeben. Vorausgeschickt muß zunächst werden, daß es sich hier also einzig und allein um die Frage der Familiarität eines Krankheits*ablaufes* handelt, die Tatsache des Erkrankens also in jedem Falle besteht. Demzufolge sagen diese Untersuchungen *nicht das Geringste* aus über Bestehen oder Nichtbestehen einer Familiarität der Krankheits-*Empfänglichkeit* (Anfälligkeit). Dieser Unterschied ist zur Vermeidung von Mißverständnissen zu beachten.

In der bisherigen Literatur finden sich mancherlei Hinweise über eine gewisse Familiarität des Diphtherieverlaufes. Teils handelt es sich dabei um Angaben einer familiären Verlaufsschwere auf Grund eines Eindruckes am Krankenbette *(Gottstein)*, teils um die Mitteilung „auffallend" gleichartiger Komplikationen *(Voigt)* oder gehäufter Verlaufsschwere in naturgemäß aus Gesamtbeobachtungen dann „herausgegriffenen" Familien [*Zoelch, de Rudder* (1)]. Solchen Beobachtungen — sie mögen noch so gut im einzelnen sein — haftet naturgemäß stets die *Gefahr unbewußter Selektion* an. Denn die von einer Familie angegebenen Verlaufstypen finden sich ja stets auch sonst ganz allgemein unter einer größeren Zahl von Krankheitsfällen. An einem hinreichend großen Beobachtungsgute müssen also automatisch auch „Häufungen" auftreten, die in Wirklichkeit ein Spiel des Zufalles darstellen. Ich habe gelegentlich einer methodisch ähnlichen Untersuchungsreihe diese Verhältnisse früher am Beispiele der Scharlachkomplikationen (2) dargelegt[1].

Wir sind erst dann in der Lage, von einer Familiarität im Diphtherieverlaufe zu sprechen, wenn der Nachweis gelingt, daß unter Gliedern der gleichen Familie sich häufiger eine Gleichartigkeit des Krankheitsverlaufes zeigt, als unter beliebigen Kombinationsgruppen anderer Kranker. Diese Untersuchung läßt sich durch sehr einfache Rechnungsverfahren nun

[1] Wie leicht solche Behauptungen in der Medizin entstehen, ist geläufig. Man denke an die sog. „Krebshäuser", „Geburtenhäuser" und ähnliche, die sich bei statistischer Prüfung in klarster Weise ergaben als unbewußt herausgegriffene Zufallshäufungen, wie solche entstehen *müssen*. Selbst für „Diphtheriehäufungen" in Schulklassen ließ sich das zeigen *(Gottstein, v. Angerer)*.

in der Tat durchführen[1]. Den prinzipiellen Weg habe ich für Scharlachkomplikationen gezeigt, so daß ich mich methodisch hier kürzer fassen kann. Man wählt am einfachsten als „Test" für eine möglicherweise vorhandene Familiarität den Krankheitsverlauf bei Geschwisterpaaren und stellt dieses Ergebnis „Kontrollpaaren" gegenüber. Solche „Kontrollpaare" liefert der Krankheitsverlauf bei beliebig, aber aus dem gleichen Krankengute, insbesondere der gleichen Zeit gewonnenen, paarweisen Kombinationen nicht-verwandter Kranker (das entspricht dem obigen „sonst" im Diphtherieablaufe der untersuchten Zeitspanne).

Der nachfolgenden Untersuchung liegen insgesamt p = 1724 Diphtheriefälle der Jahre 1926—1936 zugrunde, deren Krankenblätter auf die einzelnen hier interessierenden „Merkmale" hin gesichtet und ausgezählt wurden, eine Arbeit, welche meine beiden Mitarbeiter *W. Tonack* und *G. A. Petersen* leisteten.

1. Primäres Erscheinungsbild der Diphtherie.

Diese 1724 Fälle teilten sich zunächst hinsichtlich Krankheitsform und Schweregrad der ersten Krankheitstage folgendermaßen auf:

Tabelle 1.

Rachendiphtherien			Primäre Kehlkopfdiphtherien	Summe
leicht	mittelschwer	schwer (= toxisch)		
1005	392	261	66	1724

Dabei wurden als *„leicht"* Fälle mit einfachen Rachenbelägen angesprochen, bei *„mittelschweren"* kam Drüsenschwellung hinzu, als *„schwer"* wurden alle Fälle mit toxischen Zeichen zusammengefaßt.

Es läßt sich nun leicht errechnen, bei welchem Prozentsatze dieser sämtlichen Zufallspaare jeder Paarling „gleich schwer" erkrankt war (d. h. an Rachendiphtherie beide leicht; oder beide mittelschwer; oder beide schwer; oder endlich beide an Kehlkopfdiphtherie).

Dabei spielt die absolute Zahl dieser möglichen Zufallspaare aus 1724 Kranken gar keine Rolle. Sie wird im übrigen sehr groß, nämlich, wie eine einfache Rechnung aus der Kombinatorik ergibt, etwa 1,5 Millionen.

Der *Prozentsatz „gleich schwer" erkrankter Paare* muß sich nämlich ergeben *als Summe aller einzelnen Wahrscheinlichkeiten für die* soeben *genannten* 4 „gleichartigen" *Erkrankungsmöglichkeiten.*

Wenn unter 1724 Diphtheriefällen 1005 leicht waren, so sind das $\frac{1005 \cdot 100}{1724}$ %. Das aber drückt auch die Wahrscheinlichkeit dafür aus, daß ein beliebig herausgegriffener Fall „leicht" war. Dann ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß von zwei (d. h. einem Paare) beliebig herausgegriffenen Fällen beide „leicht" waren, $\frac{1005}{1724} \times \frac{1005}{1724} = 0{,}339$ oder 33,9% ($\pm 3 \times 1{,}7$).

[1] Zur Durchrechnung werden nur die „4 Grundrechnungsarten" der Volksschule benötigt! Zur Bestimmung des „statistischen Fehlers" kann man sich sehr einfach und ohne jede Rechnung sog. Fluchtlinientafeln (etwa der *Poll*schen, Klin. Wschr. **1928 II**, 1778) bedienen.

Um nicht durch Exponenten zu „verwirren", begnüge ich mich mit dieser ersten Schreibweise.

In gleicher Weise ergeben sich sinngemäß die Wahrscheinlichkeiten für Paare an mittelschweren, schweren sowie Kehlkopfdiphtherien. Es errechnen sich für diese in gleicher Reihenfolge die Werte: 5,18 ($\pm 3 \times 0{,}54$); 2,29 ($\pm 3 \times 0{,}35$); 1,46 ($\pm 3 \times 0{,}29$) %.

Unter allen „Kontrollpaaren" müssen also: $33{,}9 + 5{,}18 + 2{,}29 + 1{,}46 = 42{,}8$ ($\pm 3 \times 0{,}78$)% *Paare mit gleichem Krankheitscharakter* sein.

Der mittlere statistische Fehler dieser Summe ist errechnet nach der Formel für die Summierung einzelner statistischer Fehler.

Diesen Paaren sind nun gegenüberzustellen die durch unmittelbare *Auszählung* gefundenen *„Geschwisterpaare gleicher Diphtherieschwere"*.

Unter allen 1724 Diphtheriefällen fanden sich 335 „Geschwister", und zwar:

je 2	Geschwister	aus	116	Familien,	also	116	Paare
„ 3	„	„	26	„	„	78	„ [1]
„ 4	„	„	5	„	„	30	„
„ 5	„	„	1	„	„	10	„
					Insgesamt	234	Paare

Von diesen erwiesen sich als *„gleich schwer"* erkrankt 130, also **55,6** ($\pm 3 \times 3{,}2$)%. Oder anders ausgedrückt: bei bloßem Walten des Zufalles wäre das Ereignis bei 99,4 Paaren zu erwarten gewesen; es wurde statt dessen bei 130 Paaren gefunden.

Es zeigt sich also die familiäre Gleichheit der Diphtherieschwere zu Krankheitsbeginn bei Geschwisterpaaren erheblich häufiger als bei Kontrollpaaren, also in der Tat eine „Familiarität der Diphtherieschwere". (Das Ergebnis liegt sogar außerhalb des jederseitigen dreifachen statistischen Fehlers, was bei biologischen Untersuchungsreihen erfahrungsgemäß das äußerste an statischer Forderung darstellt.)

2. Nachkrankheiten und tödlicher Ausgang.

Bei Bearbeitung von Nachkrankheiten oder Tod liegt die methodische Situation ein wenig anders als im vorstehenden Abschnitte. Während es sich dort nur um Kinder handelte, welche das Merkmal (dort „Erkranken") trugen, kommt hier nur ein Teil der Kinder zu Nachkrankheiten oder tödlichem Ausgang. Eine „Familiarität" ist hier gleichbedeutend mit erhöhtem „Gleichreagieren" von Geschwisterpaaren. Dieses aber bedeutet entweder *Nachkrankheiten* bei *beiden* Partnern *oder Fehlen* derselben bei *beiden* Partnern. Es ist also zu untersuchen, ob Geschwisterpaare häufiger „gleich" (im Sinne der Summe dieser beiden Erscheinungen) reagieren als Nichtverwandte.

[1] Bezüglich der „Auflösung" von Geschwisterserien (jenseits 2) zu „Paaren" gilt die Regel aus der Kombinatorik: 3 Geschwister a, b, c bilden die Paare ab, ac, bc, also 3 Paare; 4 Geschwister a, b, c, d bilden die Paare ab, ac, ad, bc, bd, cd, als 6 Paare usf.

Die allgemeine Überlegung lautet: Die Nachkrankheit A fand sich unter p-Fällen s mal. Die Wahrscheinlichkeit für das Erkranken eines Falles beträgt also $\frac{s}{p}$. Die Wahrscheinlichkeit, daß von einem beliebig herausgegriffenen Paare von Kranken beide A aufweisen, ist dann $\frac{s}{p} \cdot \frac{s}{p}$. Andererseits zeigen p—s der Fälle das Merkmal A *nicht*. Die Wahrscheinlichkeit seines Fehlens in einem Falle ist dann $\frac{p-s}{p}$; die Wahrscheinlichkeit seines Fehlens bei *beiden* Partnern eines Zufallpaares also $\frac{p-s}{p} \cdot \frac{p-s}{p}$.

Die früher (2) verwendete Formel ist logisch korrekter; da aber bei größeren Zahlen s nahezu gleich (s — 1), ebenso p nahezu gleich (p — 1) gesetzt werden kann, beeinflußt diese Vereinfachung das Ergebnis praktisch nicht.

Demzufolge ist die Zufallserwartung für das Gleichreagieren beider Partner eines Paares, d. h. entweder das Verschontbleiben beider oder das Erkranken beider:

$$W_z = \frac{s}{p} \cdot \frac{s}{p} + \frac{p-s}{p} \cdot \frac{p-s}{p}.$$

(Die Formel ist absichtlich auch hier in dieser Form beibehalten, um bei den „Grundrechnungsarten" zu bleiben.)

Tabelle 2. Paarweises Auftreten oder Nichtauftreten gleicher Diphtheriefolgen unter 234 Geschwisterpaaren aus insgesamt 1724 Diphtheriefällen.

Art der Krankheitsfolge	*Zahl* der Geschwisterpaare übereinstimmenden Verlaufes, d. h. beide mit	beide ohne diese Krankheitsfolge	Gleiche Paare *beobachtet* abgerundet auf volle %	Gleiche Paare *berechnet* nach Zufallserwartung abgerundet auf volle %	*Differenz* zwischen Beobachtung und Zufallserwartung in %
Kreislauf- und Herzkomplikationen . .	12	175	80	69	+ 11
Lähmungen	1	198	85	83	+ 2
Nephrotische Schäden	1	209	90	88	+ 1
Tod	4	223	97	87	+ 10
(Serumkrankheit) . .	7	155	69	74	+ 5

In Tabelle 2 habe ich die sich ergebenden Zahlen zusammengestellt. Angefügt sind die Zahlen über eine Familiarität von Serumkrankheit.

Die Gesamtbeteiligung der Komplikationen bei *allen* 1724 Fällen war:

Kreislauf- und Herzkomplikationen (Arrhythmien, Extrasystolen, Kreislaufschwäche)	330 Fälle
Postdiphtherische Lähmungen	161 „
Nephrotische Schäden	113 „
Tod	119 „

Außerdem fand sich Serumkrankheit bei 268 Fällen. Aus diesen Zahlen errechnen sich die Zufallserwartungen für paarweises Vorkommen in der vorstehenden Weise.

Die *Differenzen* zwischen Zufallserwartung und Beobachtung sind, wie ersichtlich, *recht geringe* und *vor allem stark wechselnde*; sicherlich keine Familiarität ist hinsichtlich Lähmungen, nephrotischen Schäden

nachweisbar. Aber auch bezüglich Kreislauf- und Herzkomplikationen sind die Unterschiede ziemlich gering, um aus ihnen *allein* eine einigermaßen sichere Aussage zu gestatten, um insbesondere zu beweisen, daß diese Organkomplikationen bezüglich „Familiarität" eine Sonderstellung unter den Komplikationen genießen. Für sekundäre (absteigende) Kehlkopfdiphtherie waren die verfügbaren Zahlen von vornherein zu klein, als daß die Durchführung der Rechnung Sinn hätte. Für *Serumkrankheit* ergab sich *kein Anhaltspunkt für Familiarität.*

Gesamtergebnis.

Eine Familiarität des Schweregrades einer Diphtherie scheint damit zweifelsfrei nachgewiesen; hinsichtlich der Organlokalisation von Nachkrankheiten zeigte sich hingegen *kein* Anhaltspunkt für solche Familiarität. Es wäre natürlich wünschenswert, dieses Ergebnis noch an Erfahrungen anderer Krankenhäuser zu erhärten und damit die Basis der Allgemeingültigkeit zu verbreitern.

In erster Linie erhebt sich aber nunmehr die *Frage, wie diese Familiarität zustande kommt.* Daß Familiarität *nicht gleichgesetzt* werden darf *mit Erbbeeinflussung,* ist klar. Denn es gibt sicherlich zahllose Umwelteinflüsse, welche eine „Familiarität" bedingen oder begünstigen können.

Bei Geschwistern zieht sich eine Reihe solcher Milieuähnlichkeiten durch die ganze Jugend, beginnend vom ähnlichen „intrauterinen Milieu" über ähnliche Ernährung, ähnliche Lebensweise, ähnliche psychische Umwelt bis zu ähnlicher Chance für Traumen. Diese Umwelteinflüsse in ihrer Gesamtheit könnten ein Ähnlich-reagieren sehr wohl möglich machen. Ob solche Verhältnisse bei Diphtherie im besonderen eine nennenswerte Rolle spielen, mag dahingestellt sein.

Dazu kommt aber bei manchen Infektionskrankheiten, besonders auch bei Diphtherie ein weiterer Umweltseinfluß. Bekannt und jedem Arzte geläufig ist die Tatsache, daß die Diphtherie zeitlich ihren Verlaufstyp ändert, daß „gleichartige" Fälle ortsgebunden sich häufen können, daß Fälle aus gleicher „Ansteckungsquelle" nicht selten ähnlich schwer verlaufen. All dasjenige, was man gewöhnlich als den „*Genius epidemicus*" bezeichnet, spielt also hier herein. Man könnte diesen „Genius epidemicus", der im wesentlichen an Zeit und Ort der Infektion gebunden ist, ausschließen, indem man in der obigen Weise nur jene Geschwisterpaare verarbeitet, bei denen die Erkrankung des zweiten Paarlings einen größeren zeitlichen Abstand von der Erkrankung des ersten Paarlings hat. Der Abstand müßte wohl mindestens 8 Wochen, besser noch länger betragen, um annehmen zu können, daß die Infektion jedes Paarlings wenigstens aus verschiedener Quelle stammt. (Man denke an die „Heimkehrfälle".) Naturgemäß reduzieren sich die verfügbaren Fälle dadurch beträchtlich, hier auf etwa $^1/_4$ (von den Diphtheriefällen der Geschwister hatten nur 77 Paare einen größeren Abstand als 8 Wochen). Für die mir zur Verfügung stehenden Diphtherieerkrankungen werden, wie ein Versuch zeigte, die Zahlen dann zu klein, um aus ihnen noch erlaubte Schlüsse ziehen zu können. Vielleicht aber

veranlaßt dieser Hinweis einen Autor, dem ein Archiv von vielen Tausenden von Diphtheriefällen zur Verfügung steht, diese in solchem Sinne zu bearbeiten.

Aber es läßt sich immerhin vermuten, daß in dem Betrage an „Familiarität" auch ein *Anteil von Erbeinfluß* steckt. Dabei mag man sich erinnern, daß Geschwister sich hinsichtlich Erbwelt ja nur *näher* stehen als beliebige Kontrollpaare, aber doch keineswegs erbgleich sind. Diese Vermutung ist nämlich aus dem wahrscheinlichen Vorhandensein eines *Erbeinflusses auf Erkranken oder Nichterkranken* an Diphtherie zu schließen. Besonders die Familienbeobachtungen von *Weitz* scheinen in diesem Sinne zu sprechen; die Zwillingsforschung lieferte bisher keinen Beweis, jedoch liegt das wohl an unzulänglicher Methodik, wie ich andernorts (3) gezeigt habe.

Eine unmittelbare Prüfung der Probleme an klinischen Zwillingsbeobachtungen — nur solche kämen dafür in Frage — scheitert vorerst an den viel zu kleinen Fallzahlen, welche so zu erhalten sind.

Wie eingangs betont, liegt zwar die Frage nach Erbeinflüssen auf Erkrankungsbereitschaft an sich zunächst auf anderer Ebene, als die hier behandelte Frage des Krankheitsverlaufes. Aber wenn man bedenkt, daß zwischen dem unterschwelligen Abreagieren auf Infektion einerseits, leichtem Erkranken andererseits wohl alle fließenden Übergänge existieren, ist der genannte Schluß erlaubt; denn Erbfaktoren spielen ja eben dann eine Rolle für die Alternative „unterschwelliges oder leicht oberschwelliges Abreagieren".

Zusammenfassung.

Die Frage nach der Familiarität der Diphtherieverlaufsschwere wurde bei 234 Geschwisterpaaren gegenüber (etwa 1,5 Millionen) nichtverwandten Kontrollpaaren (aus gleichem „epidemiologischen Milieu") geprüft. Dabei ist diese Fragestellung zunächst streng zu unterscheiden, von der Frage nach Erbeinflüssen auf Erkranken oder Nichterkranken an Diphtherie überhaupt. Es ergab sich selbst bei äußerster Anspannung der statistischen Forderung ein *zweifelsfreies Vorhandensein* solcher *Familiaritäten in der Verlaufsschwere.* Dagegen fand sich *kein Beweis für eine Familiarität der Organlokalisation von Komplikationen.* Es läßt sich mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit sagen, daß diese Familiarität wenigstens teilweise in Erbeinflüssen ihre Begründung findet.

Literatur.

Gottstein: Die Periodizität der Diphtherie. Berlin 1903. — *de Rudder:* (1) Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig 1934. — (2) Mschr. Kinderheilk. **62**, 180 (1934). (3) Fortschritte der Erbpathologie und Rassenhygiene 1938 (im Druck). — *Voigt:* Klin. Wschr. **1936 I**, 665. — *Weitz:* Erbarzt **1936**, 8. — *Zoelch:* Z. Kinderheilk. **55**, 518 (1933).

Frankfurt a. M., Süd 10, Eschenbachstr. 14.
Univ.-Kinderklinik.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg [Prosektor: Prof. Dr. *J. Heine*].)

Beitrag zur Diphtheriebacillensepsis.

Von

Hermann Kaschel,

z. Zt. Volontärassistent am Institut.

(Eingegangen am 12. Dezember 1937.)

Seit der Entdeckung des Diphtheriebacillus durch *Loeffler* und der näheren Erforschung des durch diesen Erreger hervorgerufenen Krankheitsbildes wurde immer wieder einmal die Frage aufgeworfen, ob die allgemein herrschende Ansicht wirklich richtig sei, daß die Diphtherie eine lokale Infektion des oberen Respirationstractus mit sekundärer Schädigung des Organismus durch die in die Blutbahn gelangten Bakterientoxine sei, oder ob es sich nicht möglicherweise um eine Septikämie mit sekundärer Ansiedlung der Erreger auf den Tonsillen handeln könne.

Es ist bekannt, daß *Loeffler*[1], der dem Diphtheriebacillus die Fähigkeit, in das Innere des Organismus einzudringen, absprach, selbst schon in einzelnen Fällen die „*Klebs*schen Bacillen", wie er sie damals nannte, in der Leber von Diphtherieleichen nachgewiesen hat.

Nach ihm haben verschiedene Autoren in einer Reihe von Fällen ähnliche Befunde an Diphtherieleichen erhoben. Ich nenne hier *Howard*[2], *Babes*[3], *Kolisko* und *Paltauf*[4], *Frosch*[5], *Kutscher*[6], *Bulloch* und *Schmorl*[7], *Kanthack* und *Stephens*[8], *Pearce*[9] und *Fränkel* und *Schottmüller*[10], die um die Jahrhundertwende in den verschiedensten Organen und im Leichenblut Diphtheriebacillen fanden und zum Teil sogar kulturell züchten konnten.

Frosch stellte dabei fest, daß es sich in fast allen Fällen, bei denen er in Organen Diphtheriebacillen fand, um eine Mischinfektion, vorwiegend mit Strepto- und Staphylokokken handelte, was *Nowak*[11] bestätigte. Da in etwa der Hälfte der diphtherischen Erkrankungen Diphtheriebacillen aus dem primären Infektionsorte ins Blut übergingen, in beinahe allen Fällen aber Streptokokken, wäre die Diphtherie als eine zuerst lokale Mischinfektion aufzufassen, die aber in eine allgemeine septische Erkrankung übergehen könne. Etwa die gleiche Ansicht vertrat auch vorher schon *Schreider*[12], der in seinen Versuchen eine Virulenzzunahme der Diphtheriebacillen in Mischkulturen mit Streptokokken, wie schon von *Roux* und *Yersin*[13] angegeben worden war, feststellte. Auch *Cornil* und *Babes* glaubten, daß die Streptokokken durch ihre schnelle Verbreitung und ihr leichtes Eindringen ins Innere der Organe zur Generalisation der Diphtherie beitragen könnten.

Man machte später die Feststellung, daß einige Bacillenstämme, hauptsächlich der Typ Intermedius, als sog. septierte Stäbchen in

Erscheinung treten und somit Streptokokken vortäuschen können. Daher gab man auch diese Theorie, die das Eindringen der Diphtheriebacillen in den Organismus verständlich machen sollte, wieder auf. Die Tatsache aber, daß echte Diphtheriebacillen im Blut und in verschiedenen inneren Organen von Diphtherieleichen in vielen Fällen zu finden sind, war mehrfach bewiesen und demnach nicht zu leugnen. Jedoch genügte das keineswegs, um nun gegen die *Loefflers*che Lehre zu Felde zu ziehen. Denn bisher hatte man nur an der Leiche die Feststellungen machen können und die postmortalen Verhältnisse durfte man denen intra vitam auf keinen Fall einfach gleichsetzen. Und davon, daß es gelungen wäre, bei einem Diphtheriekranken aus dem strömenden Blute Diphtheriebacillen zu züchten, war noch nichts bekannt.

Der erste Fall dieser Art wurde von *von Niessen*[14] 1902 veröffentlicht. Doch muß man bei genauer Überprüfung seine Angaben stark in Zweifel ziehen, zumal dem Autor, wie er selbst angibt, die Unterscheidung von Diphtheriebacillen und „seinen aus dem Blut von 150 Syphilitikern gezüchteten Syphilisbacillen", bzw. dem Gonococcus, oft unmöglich war.

Die zweite Veröffentlichung eines solchen Falles stammt von *Roosen-Runge*[15] 1903. In 2mal aus dem strömenden Blut angelegten Blutkulturen wurden beidesmal echte, im Tierversuch allerdings apathogene Diphtheriebacillen gefunden. Bei der Sektion wurde als besonders auffallend eine Endocarditis septica der Valvula tricuspidalis festgestellt, kleinere Auflagerungen auch auf den Aortenklappen. In diesen Auflagerungen konnte *Roosen-Runge* ebenfalls Diphtheriebacillen mikroskopisch nachweisen, die morphologisch den aus dem strömenden Blut gewonnenen völlig glichen.

Auch *Howard* hatte bei seinem Fall, außer in Leber, Milz und Nieren, in ulcerösen Auflagerungen am Endokard Diphtheriebacillen nachweisen können. Diese Bacillen wurden damals, trotz der fehlenden Virulenz für Meerschweinchen, von *Welch, Roux, Yersin* und *Abbot*[1] als echte *Klebs-Loefflers*che Bacillen angesprochen.

Als experimentelle Ergänzung für diese vorausgegangenen Mitteilungen soll hier eine Arbeit *Meyers*[16] erwähnt werden, der durch intravenöse und perikardiale Injektionen an Meerschweinchen eine ulceröse Endokarditis mit Diphtheriebacillensepsis in 10 Fällen erzeugen konnte.

Auch von *Fränkel* und *Schottmüller* sind ulceröse Endokarditiden bei Diphtherie beschrieben worden.

Diese Beobachtungen erlauben es nicht, allgemeine Schlüsse für die Pathogenese dieser Organveränderungen zu ziehen, doch darf man ihnen auch nicht jede Bedeutung absprechen.

Zwei weitere Fälle von Diphtheriebacillensepsis, von *Mahler*[18] 1907 und *Ucke*[19] 1908 veröffentlicht, sind vorsichtig zu beurteilen. Beidesmal lag keine primäre typische Diphtherieerkrankung vor. Die im strömenden

Blut gefundenen Stäbchen, nur wegen einiger mikroskopischer Eigenschaften, die sonst den Diphtheriebacillen eigen sind, als solche anzusprechen und zu folgern, daß das septische Krankheitsbild also durch Diphtheriebacillen hervorgerufen sei, erscheint zu wenig begründet.

Es blieb nun lange Zeit still um dieses strittige Gebiet, bis *Roosen-Runge*[20] 1924 mit einem neuen Fall an die Öffentlichkeit trat und ihn in Parallele zu seinem ersten stellte. Es handelte sich um ein $2^1/_4$ Jahre altes Mädchen, das mit einer schweren septischen Erkrankung ad exitum kam. Auch hier wurde, wie im 1. Falle, bei der Sektion unter anderem eine Endocarditis septica der Valvula tricuspidalis gefunden und auch diesmal ergab die genaue Untersuchung Diphtheriebacillen als einzig nachweisbare Keime. In beiden noch intra vitam aus dem strömenden Blut angelegten Blutkulturen fanden sich massenhaft Diphtheriebacillen, die ebenfalls im Tierversuch avirulent waren. Leider wurde im 1. Fall keine Kultur von den Herzklappen angelegt und nur mikroskopisch die Diagnose Diphtheriebacillen gestellt. Wenn nun beim 2. Fall auch das kulturelle Verhalten zur Diagnose herangezogen wurde, so erscheint es bei der Wichtigkeit des Falles doch noch nicht ausreichend (s. *Gins*[29]).

In der Zwischenzeit blieben weitere Veröffentlichungen über Diphtheriebacillenbefunde im menschlichen Organismus nicht aus. Zu nennen sind vor allem *Conradi* und *Bierast*[21], *Liedtke* und *Völkel*[22], *Röttger*[23], *Jochmann*[24], *Plange* und *Schmitz*[25], *Spronck*[26], *Bulloch* und *Schmorl*[7] und *Graetz*[17]. Dabei wird auch die Ansicht geäußert, daß z. B. chirurgische Eingriffe, wie Tracheotomien, das Eindringen von Diphtheriebacillen in die Blutbahn begünstigen können.

Es wurde aber auch die Beobachtung gemacht, daß der Diphtheriebacillus häufiger im Blut bei Kindern als bei älteren Individuen angetroffen wird, was *Strauch* mit einem rascheren Schwinden der bactericiden Substanzen beim Kind zu erklären versuchte. Andererseits begünstigen nach *Graetz* Komplikationen von seiten der Lungen, die nicht selten bronchopneumonisch erkrankt gefunden werden, bei den engen Beziehungen zwischen dem Lymph- und Blutgefäßsystem der Lungen und dem übrigen Kreislauf, ganz wesentlich das Eindringen der Diphtheriebacillen in die Blutbahn. Er wendet sich dagegen, in den bakteriologischen Leichenbefunden unbedingt den Ausdruck gleichsinniger intravitaler Verhältnisse zu sehen. Er führt dabei *Reich* an, der bei 242 Blutuntersuchungen an Lebenden trotz schwerer und schwerster Diphtherie nur 3mal kulturell Diphtheriebacillen gewinnen konnte, während ihm selbst bei 215 gleichen Untersuchungen nur 1mal der Nachweis von Diphtheriebacillen gelang.

Wohl klingen alle diese Deutungen überzeugend, trotzdem aber sind viele Fälle, bei denen keine der angeführten Vorbedingungen erfüllt sind, mit ihnen nicht zu erklären. Von diesem Gesichtspunkt aus unternahm *Simič*[27] seine Meerschweinchenversuche, aus denen er dann folgerte

daß es eine gewisse Art von Diphtheriestämmen sein müsse, die in seltenen Fällen intravitale Bakteriämie verursache und daß die intravitale Bacillenausbreitung sowohl von der Virulenz der Bacillen, als auch von dem Vermögen, sich rasch zu vermehren und rasch Toxine zu bilden, endlich aber auch von der individuellen Disposition des befallenen Organismus abhängig sei. Auch *Fahr*[28] glaubt, daß es einzelne Diphtheriestämme gibt, die besondere Toxine oder, wie er sich ausdrückt, „Partialtoxine" bilden.

Über diese vielgestaltigen Versuche, eine Erklärung für das Eindringen der Diphtheriebacillen in die Blutbahn und in die inneren Organe zu geben, sind die Akten heute noch nicht geschlossen. Bedeutsam ist immerhin, daß das gelegentliche Vorkommen von Diphtheriebacillen in Blutbahn und inneren Organen von *Gins*[29] an maßgeblicher Stelle anerkannt wurde. Ihm selbst[30] gelang es später auch an Hand von Meerschweinchenversuchen nachzuweisen, daß die subcutane Infektion nicht nur zu einem lokalen Krankheitsherd führt, sondern daß in hohem Prozentsatz auch in den inneren Organen Diphtheriebacillenbefunde zu erheben sind.

Damit beschritt man einen neuen Weg, den *Gundel* und *Erzin*[31] ausbauten. Bei ihren gleichgearteten Meerschweinchenversuchen machten sie die auffällige Wahrnehmung, daß in den meisten Fällen Diphtheriebacillen in den Tonsillen der Tiere wiedergefunden wurden. Sie vermuten, daß „möglicherweise beim Tier als auch beim Menschen eine Ausscheidung der Diphtheriebacillen vom Blute aus durch die Gaumenmandeln erfolgen kann. Es könnte damit sein, daß bei der Angina diphtherica die Tonsillen nicht unbedingt und stets die primäre Ansiedlungsstelle der Diphtheriebacillen sind. Es könnte sein, daß die ersten Krankheitserscheinungen unter dem Bilde einer septikämischen Ausbreitung verlaufen und daß die Ansiedlung der Diphtheriebacillen auf den Tonsillen mehr oder minder häufig als sekundäres Symptom zu werten ist". Wo sie sich hierbei aber die Eintrittspforte der Diphtheriebacillen in die Blutbahn des Menschen denken, bleibt leider unerwähnt.

Zur weiteren Klärung dieser wichtigen Frage tritt nun *Clauberg*[32] mit seinen Meerschweinchenexperimenten auf den Plan, die er den Bedingungen der natürlichen Infektion anpaßte. Er erzeugte nur eine oberflächliche Schleimhautdiphtherie an der Vulva und in der Vagina und nahm von der stets mit mechanischen Schädigungen verbundenen subcutanen Infektion der Tiere Abstand. Obwohl in nahezu allen Fällen die Infektion gelang, waren die bakteriologischen Untersuchungen der inneren Organe, die 6 Stunden bis 7 Tage nach der Infektion vorgenommen wurden, völlig negativ. Daraus schließt er, daß die in der Literatur vorliegenden Ergebnisse nicht dazu berechtigten, die Diphtherie als septikämische Erkrankung mit sekundärer Ansiedlung der Erreger auf den Tonsillen aufzufassen. Er hält es aber für durchaus

möglich, daß die Diphtheriebacillen von der Stätte ihrer primären Ansiedlung in die Blutbahn einbrechen und daß die hierdurch bedingte Verteilung der Erreger im menschlichen Organismus den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Den Beweis hierfür versucht er mit 23 einwandfreien bakteriologischen Untersuchungen an Diphtherieleichen anzutreten[33]. In sämtlichen Fällen konnte er, außer in den Tonsillen, Diphtheriebacillen, teilweise in Massen, in den inneren Organen, dabei 10mal im Herzblut, antreffen. Die Diagnose sicherte er durch ihr kulturelles (*Loeffler*-Serum- und Blutagarplatten), biochemisches (Kohlehydratvergärung) und mikroskopisches (*Neisser*-Färbung) Verhalten und in fast allen Fällen im Meerschweinchenexperiment. Von besonderem Interesse hierbei ist, daß er zwei im Tierversuch völlig apathogene Stämme fand. Das erste Mal wird nun auch auf die Bestimmung des Bacillentyps Wert gelegt, und zwar bestimmte ihn *Clauberg* auf der Serum-Cystin-Platte („S-C-Platte"). Er fand 19mal Typ gravis, 3mal Typ intermedius und 1mal beide nebeneinander, jedoch niemals den Typ mitis. Dieser häufige Bacillenbefund in den inneren Organen veranlaßte ihn nun, in allen Fällen eine eingehende histologische Prüfung der Gewebe vorzunehmen. So konnte er an Organschnitten mikroskopisch Diphtheriebacillen um den eigentlichen Krankheitssitz am Rachen herum tief in den benachbarten Geweben, teilweise in benachbarten Lymphdrüsen, nachweisen. „Es fragte sich nun, ob neben dem Rachenprozeß pathologisch faßbare Organveränderungen vorhanden waren, die man auf eine Erkrankung auf ortsfremde bakterielle Noxe zurückführen könnte. Hierzu ließen sich, teilweise sogar schon makroskopisch, neben den eigentlichen Tonsillarprozessen, Belege finden, etwa in Gestalt ausgedehnter disseminierter Herzmuskelnekrosen, trüber Schwellung der parenchymatösen Organe und herdförmiger Blutungen in verschiedenen Geweben." Im Anschluß daran gibt er eine Reihe histologischer Veränderungen wieder, die er in den einzelnen Organen fand, und sagt zum Schluß: „Diese Beobachtungen rechtfertigen unseres Erachtens insgesamt — d. h. in Verbindung mit den bacillären Funden — die Annahme, daß es eine echte Diphtheriebacillensepsis gibt, d. h., daß (in Anlehnung an die bekannte *Schottmüller*sche Sepsisdefinition) vom Primärherd aus konstant oder periodisch Diphtheriebacillen in den Blutkreislauf, somit zugleich in entfernte Organe, gelangen und dadurch subjektiv wie objektiv die Krankheitserscheinungen auslösen können."

Im folgenden will ich nun über einen Krankheitsfall berichten, der entschieden geeignet ist, die *Clauberg*sche Anschauung zu unterstreichen.

Im November 1936 wurde in der Kinderklinik des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg (Prof. *Roosen-Runge*) ein 9jähriges Mädchen, das ungefähr 1 Woche vorher an unklaren Allgemeinsymptomen erkrankt war, mit der Diagnose *Weil*sche Krankheit eingeliefert. Bei der Aufnahme machte das Kind einen toxischen Eindruck und bot das Bild einer schweren Allgemeinerkrankung. Da verschiedene Untersuchungsbefunde an eine abdominelle Erkrankung (Typhus

oder Paratyphus) denken ließen, legte man gleich bei der Aufnahme eine Blutkultur an, auf der bereits nach 20 Stunden massenhaft kleine, hämolysierende, grauweißliche Kolonien gewachsen waren. Das Ausstrichpräparat zeigte grampositive Stäbchen, die nach *Neißer* gefärbt typische Polkörner erkennen ließen. Es tauchte nun bei Herrn Prof. *Roosen-Runge,* der, wie bereits berichtet, früher 2 ähnliche Fälle veröffentlicht hat, der berechtigte Verdacht auf, daß es sich um eine Diphtheriebacillensepsis handeln könnte. Bemerkenswert allerdings war, daß sich am Rachen und an den Tonsillen nur eine leichte Rötung ohne diphtherische Beläge fand, doch waren in den Abstrichen vom Nasen-Rachenraum reichlich Diphtheriebacillen. Ein eigenartiger Befund war noch die schnell zunehmende Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Handgelenkes. Kurz vor dem Tode, der am 2. Tage des Krankenhausaufenthaltes infolge von Kreislaufschwäche erfolgte, traten auf der Bauchhaut zahlreiche petechiale Blutungen auf.

Bei der Sektion wurden Befunde erhoben, die auf eine Erkrankung durch im Blutstrom verschleppte bakterielle Noxe hindeuteten und daher zu einer eingehenden Untersuchung Anlaß gaben.

Neben beträchtlicher, nicht nekrotisierender Tonsillitis, Pharyngitis und Rhinitis und einer mäßigen Tracheobronchitis, fanden sich makroskopisch in verschiedenen inneren Organen folgende auffallende Veränderungen: An den Mitralklappen ziemlich beträchtliche ulceröse Endokarditis mit thrombotischen Auflagerungen, Wandendokarditis auch im rechten Vorhof. Hochgradiger hyperämischer Milztumor, frischer anämischer Infarkt in der Milz. Trübe Schwellung der Leber. Hochgradige infektiöse Schwellung der Nieren mit zahlreichen, ganz frischen embolischen Abscessen. Punktförmige Blutungen in der Harnblasenschleimhaut, embolische Blutungen in der Magenschleimhaut. Infektiöse Schwellung der Nebennieren. Entzündliche Schwellung der Kieferwinkel- und Halslymphknoten. Die Lungen waren o. B.

Die eingehende histologische Untersuchung stellte folgendes fest: In den *Tonsillen* entzündliche Hyperplasie, im peritonsillären Gewebe vereinzelte Lymphocyteninfiltrate, in den Lacunen massenhaft Bakterien; in den *Halslymphdrüsen* entzündliche Hyperplasie, Sinuskatarrh, Hyperämie; im *Herzmuskel* akute, abscedierende Myokarditis, geringe perivasculäre Verschwielung, geringgradige fleckförmige Verfettung; auf den *Herzklappen* ulceröse Endokarditis mit Fibrinauflagerungen und Haufen von Bakterien; in der *Milz* starke Hyperämie, kleine Abscesse und infarktartige Nekrosen, fibrinoide Nekrosen in ziemlich vielen Follikelarterien, geringe Verfettung in den Keimzentren, reichlicher in den Wänden der Arteriolen, außerdem eine Anzahl, in der Hauptsache reaktionslos gebliebener Bakterienemboli; in der *Leber* Hyperämie und Ödem, im periportalen Bindegewebe wenig vermehrt Leukocyten, denen hier aber keine Bedeutung zukommt, diffus verstreut miliare Nekrosen, Verfettung in vielen Läppchenzentren; in den *Nieren* zahlreiche Abscesse mit vielfach frischen Blutungen in der Umgebung, in den Harnkanälchen Erythro- und Leukocytenzylinder, Ausscheidungsherde mit Bakterienzylindern, Bakterienemboli in einigen Arteriolen mit Nekrose der Arteriolenwand und Leukocytenansammlung in der Umgebung, dann aber auch Bakterienemboli ohne jegliche Reaktion, ferner Verfettung im Epithel der Sammelröhren, geringgradig auch in dem der gewundenen Harnkanälchen; auch in der Zona glomerulosa der *Nebennieren* Bakterienemboli mit Gefäßwandnekrosen und etwas reaktiver Entzündung ohne Absceßbildung; in den weichen *Hirnhäuten* Ödem, Hyperämie und Leukostase in einigen Gefäßen mit großen mononukleären Zellen; im Gehirn Hyperämie und zahlreiche perivasculäre Zellmäntel; im rechten *Handgelenk* eitrige Entzündung, in der Gelenkkapsel kleine Abscesse, auch in der umgebenden Muskulatur Entzündung.

Die in den neißer- und gramgefärbten Organschnittpräparaten gefundenen Bakterien zeigten zwar zum Teil morphologisch recht beträchtliche Verschieden-

heiten, was aber in Hinsicht auf die weiteren einwandfreien bakteriologischen Ergebnisse keine Bedeutung hat. Abgesehen davon, daß die Identifizierung von Bakterien in Organschnitten schon an sich äußerst schwierig ist, ist gerade die morphologische Variabilität der Diphtheriebacillen eine bekannte Tatsache.

Unter möglichst sterilen Bedingungen wurden auf dem Sektionstisch Abstriche von den Tonsillen, aus den Mittelohren, Stirn-, Siebbein- und Keilbeinhöhlen, aus einem Wirbel, sowie von den Herzklappen, Nieren, von der Milz und aus den rechten Handgelenk gewonnen und im bakteriologischen Institut des Krankenhauses eingehend untersucht. In allen fanden sich typische Diphtheriebacillen, und zwar einheitlicher Morphologie in allen Kulturen.

Mit den aus dem Herzblut und aus dem rechten Handgelenk gezüchteten Diphtheriebacillen wurden Meerschweinchenversuche gemacht, wobei sich völlige Apathogenität der Bakterien ergab. Die nach einigen Tagen durch Herzpunktion aus dem Blut der Tiere wiedergewonnenen Bakterien zeigten kulturell und morphologisch die gleichen Eigenschaften wie die ursprünglichen.

Nach der Feststellung der pathologisch-anatomischen und histologischen Veränderungen in den einzelnen Organen der kindlichen Diphtherieleiche, galt es nun, den aus dem strömenden Blut gezüchteten Diphtheriebacillenstamm bakteriologisch genau zu klären und zu identifizieren.

Mit einer Gruppe einwandfreier, echter Diphtheriebacillen und Diphtheroideen und mit einer Reinkultur des fraglichen Bacillus — im folgenden der Einfachheit halber als Stamm X bezeichnet — wurden Versuche in morphologischer, biologischer und serologischer Hinsicht angestellt.

Bei Betrachtung der Koloniewuchsform auf verschiedenen Nährböden (Blutagar, Blut-Tellurplatten nach *Clauberg, Loeffler*-Serum, Natrium oleinicum-Agar nach *Engering,* Meerschweinchen-Blutplatten nach *Püschel,* leicht alkalische Nährbouillon, Kochblutagar) ergaben sich zwischen den Kolonien des Stammes X und denen der Stämme, die dem Typ gravis der Diphtheriebacillen angehören, keine Verschiedenheiten.

Von allen Platten wurden Abstriche nach *Neißer* und *Gram* gefärbt. Auch hier im mikroskopischen Bild zeigte der Stamm X in morphologischer Hinsicht keine Verschiedenheiten gegenüber den anderen echten Gravisstämmen, nur die *Babes-Ernst*schen Polkörner waren nicht ganz so reichlich vertreten wie bei diesen. Auch die für echte Diphtheriebacillen geforderte Lagerung in X-, Y- oder fingerförmiger Anordnung war stets vorhanden. Bei längerer Alkoholeinwirkung auf die gramgefärbten Präparate trat allgemein eine Entfärbung ein, die bei den Diphtheroideen nicht festzustellen war.

Zum zweiten galt es, das *biologische Verhalten* des fraglichen Stammes zu prüfen.

In allen an Meerschweinchen angestellten Tierversuchen konnte völlige Apathogenität festgestellt werden. Es wurde auch das Verhalten bei der Vergärung verschiedener Zucker geprüft, wobei jedesmal die Nährlösung nach *Lubinski* zur Anwendung kam. Dabei zeigte sich, daß der fragliche Stamm X, analog den meisten echten Diphtheriestämmen, Dextrose, Maltose und Glucose vergor, während die Saccharose von ihm nicht angegriffen wurde.

Schließlich wurde noch das *serologische Verhalten* geprüft, und zwar wurden Agglutinationsversuche mit dem Serum eines mit dem Stamm X immunisierten Kaninchens vorgenommen. Entsprechend dem Serumtiter agglutinierten alle echten Diphtheriebacillenstämme, mit ihnen der Stamm X, nicht dagegen die Diphtheroideen. Auch im *Castellani*schen Absättigungsversuch bewies der Stamm X die Fähigkeit der spezifischen Agglutininbindung.

Diese bakteriologischen Ergebnisse zusammenfassend ist also über den Stamm X zu sagen, daß er seinem serologischen und biologischen Verhalten nach ein echter Diphtheriebacillus ist, und zwar, was aus dem kulturellen Verhalten besonders gut hervorging, ein Typ gravis, der allerdings sich im Tierversuch als avirulent erwies.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß der fragliche Stamm auch der Seuchenabteilung des *Robert Koch*-Institutes in Berlin übersandt wurde, mit dem sie sich freundlicherweise näher beschäftigte. Auch von dieser Stelle wurde bestätigt, daß dieser Diphtheriebacillenstamm seiner Wuchsform nach als ein Typ gravis zu bezeichnen sei, dessen Wachstum in der Bouillon typisch war und der Dextrose und Maltose vergor. Im Tierversuch konnte auch bei außerordentlich hohen Dosen keine Virulenz festgestellt werden.

Zusammenfassung.

1. Der beschriebene Krankheitsfall bot klinisch das typische Bild einer schweren toxischen Allgemeinerkrankung.

2. Intra vitam wurden aus dem strömenden Blut massenhaft Stäbchenbakterien kulturell gezüchtet, und zwar als einzig vorhandene Keime. Diese Stäbchen wurden bakteriologisch einwandfrei als echte Diphtheriebacillen eines Stammes des Typ gravis identifiziert, der sich im Tierversuch allerdings apathogen zeigte. Die post mortem aus den verschiedenen Organen und Körperhöhlen, ebenfalls als einzige Keime, gezüchteten Bakterien glichen den ersteren in ihrem kulturellen Verhalten, ihrer Morphologie und in ihrer Tierapathogenität. Die auf einzelnen gram- und neißergefärbten Abstrichen und Schnittpräparaten von Organen festgestellten morphologischen Verschiedenheiten der Bakterien sind, in Hinsicht auf die im Kulturverfahren wiedergewonnene, schon erwähnte, einheitliche Morphologie bedeutungslos.

3. Besonders hinzuweisen ist auf die Endocarditis ulcerosa. In den Klappenauflagerungen wurden, ebenfalls einwandfrei, nur Haufen von Diphtheriebacillen gefunden. Eine Mischinfektion, etwa mit Streptokokken, wie man sie früher beobachtet hat (s. *Frosch, Nowak, Schreider* u. a.), konnte nicht nachgewiesen werden. Demnach muß man die Endokarditis als von den Diphtheriebacillen hervorgerufen betrachten (s. *Roosen-Runge, Howard, Fränkel* und *Schottmüller*).

4. Die pathologisch-histologischen Befunde ähneln zu einem großen Teil den von *Clauberg* bei seinen Diphtherieleichenuntersuchungen mitgeteilten.

5. Eine Eintrittspforte der Diphtheriebacillen in die Blutbahn konnte nicht eruiert werden. Wenn auch die pathologischen Veränderungen im oberen Respirationstrakt keinen ausgesprochen typischen Befund bieten, wie man ihn bei der Diphtherie kennt, muß man in Berücksichtigung der schulmedizinischen Erkenntnisse diese Gegend doch als die primäre Ansiedlungsstätte der Bakterien ansehen, von der aus sie durch einen, allerdings unbekannt gebliebenen, Mechanismus in die Blutbahn gelangten.

6. Merkwürdig bleibt die Tatsache der Apathogenität der Bakterien im Tierversuch, wie sie auch *Roosen-Runge* und *Howard* bei ihren Fällen feststellen konnten. Daß sie auch für das Kind nicht genügend toxisch wirkten, um einen schnellen Tod herbeizuführen, zeigt die etwa 10tägige Krankheitsdauer, während der sich das toxische Krankheitsbild allmählich zunehmend entwickelte. Es handelt sich ohne Zweifel um einen auch für den Menschen wenig virulenten Bacillenstamm — was möglicherweise auch in den von *Mahler* und *Ucke* beschriebenen Fällen der Fall gewesen sein könnte —, dessen Toxin erst nach enormer Vermehrung in der Blutbahn durch Summierung zur Wirkung kommen konnte. Daß er überhaupt virulent war, beweisen die pathologisch-histologischen Organbefunde, vor allem die Endokarditis.

7. Die Endocarditis ulcerosa ist dann auch als der septische Herd aufzufassen, von dem aus die weitere andauernde Überschwemmung des Blutes mit Diphtheriebacillen statthatte.

8. Der beschriebene Krankheitsfall ist somit als eine Diphtheriebacillensepsis anzusehen.

Literaturangabe.

[1] *Loeffler:* Mitt. ksl. Gesdh.amt **2** (1884). — [2] *Howard:* Hopkins Hosp. Bull. **1893**, 30. — [3] *Babes:* Bakteriologische Untersuchungen über septische Prozesse. Leipzig 1889. — [4] *Kolisko* u. *Paltauf:* Wien. klin. Wschr. **1889 I.** — [5] *Frosch:* Z. Hyg. **13** (1893). — [6] *Kutscher:* Z. Hyg. **18** (1894). — [7] *Bulloch* u. *Schmorl:* Z. Beitr. path. Anat. **16**, 2 (1894). — [8] *Kanthack* u. *Stephens:* Münch. med. Wschr. **1896 I.** — [9] *Pearce:* Zbl. Bakter. Orig. **26** (Ref.) (1896). — [10] *Fränkel* u. *Schottmüller:* Sitzg biol. Ver. Hamburg, 8. April 1902. — [11] *Nowak:* Zbl. Bakter. Orig. **19** (1896). — [12] *Schreider:* Zbl. Bakter. **12** (1896). — [13] *Roux* u. *Yersin:* Ann. Inst. Pasteur **4**. — [14] *Nießen, von:* Wien. med. Wschr. **1902 II.** — [15] *Roosen-Runge:* Münch. med. Wschr. **1903 II.** — [16] *Meyer:* Z. f. Leyden **1902 II.** — [17] *Graetz:* Zbl. Bakter. Orig. **84** (1920). — [18] *Mahler:* Berl. klin. Wschr. **1907 II.** — [19] *Ucke:* Zbl. Bakter. **46** (1908). — [20] *Roosen-Runge:* Virchows Arch. **254** (1924). — [21] *Conradi* u. *Bierast:* Dtsch. med. Wschr. **1912 II.** — [22] *Liedtke* u. *Völkel:* Dtsch. med. Wschr. **1914 I.** — [23] *Röttger:* Zbl. Bakter. Orig. **81** (1918). — [24] *Jochmann:* Lehrbuch der Infektionskrankheiten, 1914. — [25] *Plange* u. *Schmitz:* Münch. med. Wschr. **1915 I.** — [26] *Spronck:* Zbl. Path. **3**, 1 (1892). — [27] *Simic:* Zbl. Bakter. Orig. **120** (1931). — [28] *Fahr:* Virchows Arch. **221**, 38 (1935). — [29] *Gins:* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 5, „Diphtherie". — [30] *Gins:* Zbl. Bakter. **135** (1935). — [31] *Gundel* u. *Erzin:* Klin. Wschr. **1935 II.** — [32] *Clauberg:* Klin. Wschr. **1936 I.** — [33] *Clauberg* u. *Plange:* Klin. Wschr. **1937 I.**

Pathologisch-anatomisches Institut
des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg.
[Ehemaliger Direktor: Prof. *E. Freudenberg*].)

Über die Bedeutung des Liquorammoniak *.

Von
Heinz H. Brühl.

(Eingegangen am 18. Dezember 1937.)

A. Über die Bedeutung des Liquorammoniak.

Im Laufe klinisch-experimenteller Studien zur Pathogenese der Säuglingstetanie (1930—1933) glückte es uns, im *Vorstadium spasmophiler Krämpfe* (Latenzstadium) *eine beträchtliche Steigerung der Atmung (Hyperpnoe)* zahlenmäßig nachzuweisen. Da sich aus gleichzeitigen p_H-Bestimmungen des arteriellen Capillarblutes und des venösen Abflußblutes des Gehirnes weder eine Azidose im großen Kreislauf, noch eine zentrale Azidose *(Winterstein)* im Gehirn nachweisen ließ, fühlten wir uns zu dem Schluß berechtigt, für diese Zustände eine zum mindesten *periodisch auftretende Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums* zu postulieren *(Brühl*[1]*)*.

Aus dem klinischen Bild der Spasmophilie ist nicht nur die Übererregbarkeit des peripheren neuromuskulären Apparates bekannt; zahlreiche Beobachtungen an tetanischen Kindern deuten auch auf einen erhöhten Erregungszustand der nervösen Zentralorgane selbst hin und die von uns gefundene *Reizung des Atemzentrums* wäre dann nur *Teilerscheinung einer allgemeinen Erregbarkeitssteigerung des Gehirnes.*

1932 fanden wir nun gasanalytisch und elektrotitrimetrisch, daß im Gehirnstoffwechsel spasmophiler Säuglinge *organische Säuren in gesteigertem Maß verwertet werden:* In der Norm fallen die Elektrotitrationskurven des arteriell-zuströmenden und des venös-abfließenden Gehirnblutes zusammen; im Zustande der Tetanie fanden wir z. B. den arteriellen Gehalt an organischen Säuren von 17,5 m-Mol. auf 11,25 m-Mol. im Blut des Sinus longitudinalis cerebri herabgesetzt, d. h. *während der Passage durch das Gehirn hatte das Blut 6,25 m-Mol. organischer Säuren verloren (Brühl*[2]*)*. Diese Tatsache läßt sich am ehesten mit einer stärkeren Verbrennung organischer Säuren im Zellstoffwechsel des Gehirns in Verbindung bringen. Eine solche *Steigerung des oxydativen Umsatzes* ist aber ganz allgemein der stoffwechselchemische Ausdruck für eine *Erregbarkeitssteigerung* der Nervensubstanz, wie folgende Zahlen von *Gerard* und *Meyerhof*[3] gewonnen am Frosch-Ischiadicus erkennen lassen:

---

* Untersuchungen ausgeführt an der Marburger Kinderklinik in der Zeit vom 2. 2. bis 7. 8. 1932.

Tabelle 1*.

	Ruhezustand	Reizungszustand
Wärmetönung (Calorien pro g Nervensubstanz und Sekunde)	$2{,}0 \times 10^{-5}$	$6{,}9 \times 10^{-5}$
Sauerstoffverbrauch (cmm pro g Nervensubstanz und Stunde)	16	61
Respiratorischer Quotient $\frac{CO_2}{O_2}$	0,7—0,8	0,97—1,0

* Aus *Gérard* und *Meyerhof*[3], *O. Meyerhof*[4].

In enger Kuppelung mit diesen Oxydationsvorgängen steht — wenigstens unter aeroben Bedingungen — der Eiweißstoffwechsel: Im „Reizstoffwechsel" des Zentralnervensystems des Frosches ist der *Gesamt-N-Umsatz* auf 205—244% des „Ruheumsatzes" gesteigert *(Winterstein* und *Hirschberg*[5]*)*.

Das Endprodukt dieses N-Umsatzes ist das NH_3. Nach *Warburg* (1924) weisen unter allen Organen Gehirn und Retina, schon im *Ruhezustand*, die höchste NH_3-Produktion auf *(Warburg*[6]*, O. Warburg*[7]*)*:

Tabelle 2.

Organ	cmm NH_3 pro mg Gewebe × Stunde	Organ	cmm NH_3 pro mg Gewebe × Stunde
Schilddrüse	0,00	Rattencarcinom	0,80
Leber	0,07	Netzhaut (Ratte)	1,20
Pankreas	0,11	Graue Hirnsubstanz (Ratte)	1,40
Thymus	0,31		
Hühnerembryo	0,56		

Im *Erregungszustande des peripheren Nerven* findet man das NH_3 wirklich auf das Doppelte bis Dreifache des Ruhewertes vermehrt (*Tashiro*[8]; *Winterstein* und *Hirschberg*[9], s. Tabelle 3), was hinreichen würde, um die oben erwähnte „Tätigkeitsatmung" — wenigstens unter aeroben Bedingungen — auf erhöhte Eiweißoxydation zu beziehen *(Meyerhof*[3], vgl. auch *O. Warburg*[7]*)*.

Tabelle 3.

	NH_3-Abgabe des Froschischiadicus (pro g Nervensubstanz und Stunde) nach *Winterstein* und *Hirschberg*		
	Maximum	Mittel	Minimum
Ruhe	97,5—10 γ	83,1—10 γ	72,5—10 γ
Reizung	300,0	286,0	270,0

Im Gegensatz zum peripheren Nerven gelang es *Winterstein* und *Hirschberg*[5] 1925 nicht, auch eine vermehrte NH_3-Produktion im Reizstoffwechsel des Zentralnervensystems (Rückenmark und Gehirn) des Frosches *direkt* zu erfassen. 1928 glückte es aber *Rösch* und *Tekamp*[10] im *Embden*schen Institut eine Steigerung der NH_3-Bildung um 13% im

Erregungsstoffwechsel eines Anteils des des Zentralnervensystems, nämlich der belichteten Froschretina nachzuweisen (vgl. *Embden*[11]). Ein gleiches berichtet *Stella Stutzke*[12] von der Rindernetzhaut und gibt sogar Steigerungen von 200—500% nach Belichtung an.

In den Gehirnen trepanierter Kaninchen, also in vivo, fanden *Schwarz* und *Dibold*[13] präformiertes NH_3 in Höhe von 0,2—0,3 mg-%, weiterhin wiesen sie nach, daß das Warmblütergehirn — ebenso wie bekanntermaßen Muskelsubstanz — zur traumatischen Ammoniakbildung fähig sei: *Riebeling*[14, 15, 16], der dies bestätigte, konnte in großangelegten Untersuchungen über die NH_3-Produktion des Gehirnes beweisen, daß die aus der Muskelchemie bekannte Adenylsäure auch die Muttersubstanz des Gehirnammoniaks darstellt *(Riebeling* [14, 15, 16]*)*.

Das wichtigste an *Riebelings* Forschungen ist aber, daß er sie auch auf die menschliche Pathologie ausdehnte. Wie die Tabelle 4 zeigt, fand er eine aufs Doppelte, fast Dreifache der Norm gesteigerte Menge an präformiertem NH_3 in Gehirnen von solchen Patienten, die in *motorischen Erregungszuständen* (Epilepsie, Paralyse) verstorben waren.

Tabelle 4.

	Präformiertes NH_3 mg-%	Insgesamt aus NH_3-Muttersubstanz bildbares NH_3 mg-%
„Normal"	3,0	10,0
Dementia senilis . .	3,0	8,0
Paralyse	5,0	12,0
Status epilepticus .	8,0	20,0

Gleichzeitig hatte *Riebeling* eine Erhöhung des Liquor-NH_3 bei Krampfzuständen gefunden und dies — in einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit — mit der erhöhten NH_3-Bildung im Gehirn und gesteigerten Abgabe an den Liquor spinalis erklären können!

Damit eröffnet sich ein Weg, die *verschiedenen Erregungszustände des Gehirns* in vivo *am Liquor-NH_3 zu verfolgen*. Wir taten dies, vor allem im Hinblick auf die anfangs gestellte Frage, ob sich das *Gehirn spasmophiler Säuglinge auch außerhalb des Krampfanfalls in einem erhöhten Erregungszustand* befindet. Die Gelegenheit zu diesen Untersuchungen ergab sich uns in reichlichem Maße, da ja die Lumbalpunktion in den allerverschiedensten Erregungszuständen des Gehirns als therapeutische Maßnahme in Frage kommt.

B. Methodik.

In Vorversuchen hatte es sich herausgestellt, daß im Liquor cerebrospinalis ein direkter colorimetrischer Nachweis des NH_3 mittels eines von *Macris* angegebenen $AgNO_3$-Tanninreagenzes durch Auftreten einer AgCl-Fällung unmöglich gemacht wurde *(Macris*[17]*)*. Wir benutzten daher die von *Riebeling* angewendete Destillationsmethode von *Embden*, *Carsten* und *Schuhmacher*[18].

Als besonders wichtig seien hierbei folgende Punkte genannt:

1. Alle Verbindungen der Destillationsapparatur seien nur Glasschliffe.

2. Zuführung von NH_3-freier Luft von außen durch Glasröhren. Waschen dieser Luft in Vorlagen mit verdünnter NaOH und H_2SO_4 (Sparflammen im Laboratorium sind NH_3-Quellen).

3. Apparat vor jedesmaligem Gebrauch 2—3 Stunden lang durchlüften.

4. Tägliche Bestimmung des Leerwertes aus a) doppelt (!) destilliertem H_2O, b) den übrigen Reagenzien.

5. Anschließend: Destillation des Liquors für 35 Min.

6. Anschließend: Destillationskontrolle täglich mittels des $(NH_4)_2$-SO_4-Standards.

7. Anwendung von scharfem Sog mit konstantem Unterdruck von etwa 11 mm unter steter Hg-Manometerkontrolle.

8. Gebrauch des *Parnas*schen Boraxpuffers von p_H 9,2 (10,0 ccm Liquor sind mit 1,0 ccm Boraxpuffer genügend gepuffert).

9. Stets CO_2-freie n/200 NaOH zum Zurücktitrieren mit Methylrot benutzen. Bei strenger Einhaltung dieser Punkte wird der Leerwert (aus 10 ccm doppelt destilliertem H^2O + 2 ccm Boraxpuffer + 3 ccm Octylalkohol) auf 0,00—0,06 ccm n/200, durchschnittlich auf 0,03 bis 0,04 ccm n/200 heruntergedrückt.

10. Genauigkeit der Titration.

Da 1,0 ccm n/200 H_2SO_4 = 0,085 mg NH_3 entsprechen, beträgt 1 Tropfen bei der Titration = 0,02 ccm × 0,085 = 0,0017 mg NH_3 für 10,0 ccm Liquor, d. h. Tropfen bei der Titration = 0,017 mg-% NH_3.

Nur unter peinlicher Beobachtung und Einhaltung dieser 10 Punkte erhält man gute und konstante Ergebnisse.

Z. B.: 1. 5,0 ccm $(NH_4)_2$ — SO_4 — standard enthält eingewogen 100 γ N. Analyse von 5,0 ccm Standard a) 13. 4. 32 100,6 γ N, b) 26. 4. 32 98,0 γ N, d. h. Fehler zwischen 0,6—2,0%.

2. Beispiele aus dem Protokollbuch (Doppelanalysen): Fall 15. 66 $\gamma \pm 2\,\gamma$ in 100 ccm Liquor, 9b. 17 γ + 0 γ in 100 ccm Liquor. 20c. 92,25 γ + 1,25 γ in 100 ccm Liquor.

3. Beispiele für gute Doppelanalysen geben auch die Werte der Fälle Nr. 5, 7, 8a, 11, 12, 18, 26 (Tabelle 1).

C. Fragen der Liquorgewinnung und -Konservierung.

(Zu Punkt 1 und 2 vgl. die Übersichtstabelle 5.)

1. Der NH_3-Gehalt des Liquors ist unabhängig von der jeweiligen Zellvermehrung *in vivo* (Kolumne 9).

2. Der NH_3-Gehalt ist unabhängig vom Zellgehalt auch nach der Liquorentnahme *in vitro*, vorausgesetzt daß der Liquor steril auf Eis konserviert wird. Unter diesen Bedingungen zeigen selbst *unzentrifugierte*

Liquores (z. B. Nr. 7 mit $\frac{480}{3}$, Nr. 9 b mit $\frac{90}{3}$ Zellen pro Kubikzentimeter) absolut konstante Werte nach 5, 11 und selbst 24 Stunden.

Unsterile Konservierung oder Aufbewahrung in der Wärme führt durch Bakterieneinwirkung zur NH_3-Vermehrung, z. B. von 115 γ-% auf 391 γ-% in 6 Tagen (ebenso *Riebeling*, l. c.).

3. Sämtliche Liquores werden zur Sicherheit sofort nach der Lumbalpunktion zentrifugiert, anschließend analysiert oder *steril* auf *Eis* aufbewahrt. Man erhält dann ausgezeichnete Werte (s. Liquores Nr. 5, 7, 8 a, 11, 12, 18, 26), selbst wenn es gelegentlich nicht möglich ist, die Doppelanalysen unmittelbar hintereinander auszuführen. Versuchsweise bewahrten wir den Liquor Nr. 11 5 Tage lang auf Eis und fanden absolut den gleichen NH_3-Wert wie bei der Analyse 5 Min. nach der Punktion.

4. Die Möglichkeit eines NH_3-Verlustes *während* der Lumbalpunktion ist sehr unwahrscheinlich. Kontrollen von frei entnommenen und unter Paraffin aufgefangenen Portionen des gleichen Liquors ergaben identische Werte (Fall Nr. 17) oder Werte innerhalb der methodischen Fehlergröße (Fall Nr. 17).

D. Die Herkunft des Liquorammoniak.

Die wichtigste Vorfrage zur Beurteilung unserer Ergebnisse ist die nach der Herkunft des Liquor-NH_3. Nach unseren einleitenden Darlegungen ist es das Naheliegendste, anzunehmen, daß er aus dem Gehirnstoffwechsel stammt. Bekanntlich entsteht aber auch NH_3 im Stoffwechsel des tätigen Muskels *(Embden, Parnas)*. Es ist also denkbar, daß im Verlauf epileptiformer Krämpfe größere NH_3-Mengen aus der Skeletmuskulatur ins Blut abfließen und die Blut-Liquorschranke passieren.

Zunächst ein kurzer theoretischer Hinweis aus dem Gebiet der Physiologie der Blut-Liquorschranke. Diese ist nach experimentell-pharmakologischen Untersuchungen eine elektropositiv geladene semipermeable Membran, die undurchlässig ist für Kationen *(Krebs* und *Wittgenstein*[19], *Cellhorn*[20]*)*. Theoretisch könnte also das NH_3, welches als NH_4-Ion vorliegt, die Blut-Liquorschranke überhaupt nicht passieren. Wir wissen aber aus Untersuchungen mit der Brommethode von *Walter*, daß unter pathologischen Verhältnissen (Fieber, Krämpfe, Intoxikationen, Encephalitiden, Syphilis usw.) die Permeabilität dieser Schranke erhöht ist. In solchen Fällen wäre also doch mit einem Durchtritt des Ammoniumions zu rechnen.

Eine cerebrale Genese des Liquor-NH_3 würde sich zwanglos in eine Reihe schon bekannter Tatsachen aus der Liquorphysiologie bzw. -pathologie einordnen lassen. Liquor und Gehirn sind wahrscheinlich *nicht* durch eine Membran mit besonderen Permeabilitätsverhältnissen getrennt, wie sie zwischen Blut und Liquor eingeschaltet ist. *Kafka*[21]

und *Spatz*[22] nehmen einen ungehinderten Stoffaustausch zwischen Gehirn und Liquor an, der in der sog. „Hirn-Liquorschranke" vor sich ginge. Sie wird in das Ventrikelependym verlegt, dessen resorptive Zelltätigkeit zum mindesten durch intralumbale bzw. suboccipitale Farbstoff- und Toxininjektion experimentell sichergestellt ist *(Spatz*[23], *Stern* und *Gautier*[24], *Hauptmann*[25]*)*.

Normalerweise findet sich stets weniger Zucker im Liquor als im Blut. Dies kann nur durch fortdauernden Übertritt von Zucker aus dem Liquor ins Gehirn und die glykolytische Tätigkeit des Zentralnervensystems erklärt werden *(Gärtner*[26], *Gellhorn*[20]*)*. Die glykolytische Tätigkeit der Nervensubstanz ist experimentell durch *Warburg*, *Winterstein* und *Takahashi* erwiesen. Auch der Zuckerschwund im Liquor unter pathologischen Verhältnissen (Meningitiden) läßt sich nur mit Hilfe einer toxischen Steigerung der Gehirn-Glykolyse erklären, da die glykolytische Tätigkeit der Eiterzellen, welche gerade bei tuberkulösen Meningitiden gar nicht erheblich vermehrt sind, quantitativ nicht hinreicht *(Fasold* und *Schmidt*[27]*)*.

Normalerweise gibt das Gehirn an den Liquor eine Diastase ab. Bei Lues cerebri setzt, trotz normalen Blutdiastasegehaltes und erhöhter Permeabilität der Blut-Liquorschranke, ein erheblicher Schwund dieser Liquodiastase ein: Die Diastasebildung des Gehirns leidet unter toxischer Einwirkung der Spirochaeta pallida *(Marchionini* und *Ottenstein*[28]*)*.

Harnstoff wird bei Krämpfen oft im Liquor in höherer Konzentration angetroffen als im Blut, stammt also sehr wahrscheinlich aus dem Eigenstoffwechsel des Gehirns *(Gellhorn*[20]*)*.

Alles dies zeigt, daß ein Stoffaustausch zwischen Gehirn und Liquor statt hat und die Annahme einer cerebralen Genese des Liquor NH_3 nichts Überraschendes an sich hätte.

Riebeling, der sich mit dieser Frage beschäftigt hat, hat aus zwei Gründen die *cerebrale* Entstehung des Liquor-NH_3 angenommen. Er fand *erstens* einen weitgehenden und sinnfälligen Parallelismus zwischen den hohen Liquor-NH_3-Zahlen und dem um 200% gesteigerten Gehalt der Epileptikergehirne an präformiertem NH_3. *Zweitens* konnte er hohe Liquor-NH_3-Werte bei Fällen nachweisen, deren Blut-NH_3-Spiegel nur mäßig über die Norm gesteigert war[16].

Der *NH_3-Spiegel des Blutes* steigt *nach Muskelarbeit* nachweisbar nur im Venenblut der arbeitenden Muskelgruppe *(Parnas, Mozolowski* und *Lewinski*[29], *Kalk* und *Bonis*[30]*)*. Wie wir später sehen werden, liegen die Liquor-NH_3-Werte bei *Krämpfen* zwischen 0,100—0,500 mg-%. Vergleichen wir hiermit doch einmal die NH_3-Werte, die *Kalk* und *Bonis* nach maximalem Öffnen und Schließen der Faust im Blut der zugehörigen Vena cubitalis fanden! Von den 132 NH_3-Werten beträgt nur einer 0,200 mg-%, 20 Werte liegen zwischen 0,100—0,150 mg-%, alle übrigen 111 NH_3-Zahlen zwischen *0,020* und *0,060 mg-%*.

Ta

Nr.	Datum	Name Alter	Diagnose	Klinisches Verhalten
1	15. 3. 32 (17. 3. 32)	K. Siebert $14^1/_2$ Mon.	Idiotie	
2	22. 3. 32	E. Herbener $10^1/_2$ Mon.	Hydrocephalus	Postmeningitischer Restzustand
3	9. 8. 32	I. Schmidt 5 Mon.	Staphylo-kokkensepsis	Cerebral-toxischer Zustand
4	22. 4. 32	W. Trümner 1 Jahr 3 Mon.	Facialisparese	Rechtsseitig, nucleoperipher
5	2. 6. 32 (3. 6. 32)	H. Womelsdorf 1 Jahr 4 Mon.	Meningitis tbc.	I. Stadium: Berührungsempfindlichkeit Nackenstarre, kernig ++
6	6. 2. 32	W. Schaaf	Encephalitis (sporadisch)	Hyperkinese der Arme, Grimassieren (am 3. 2.)
7	2. 6. 32 (3. 6. 32)	K. Henkel $11^1/_2$ Jahre	Vaccinations-encephalitis	Sopor. Mimische Starre. Trismus. Arm- und Beinspasmen. Choreiforme und athetotische Unruhe der rechten Hand. Ptosis Fac. par.
8a	8. 7. 32 (11. 7. 32)	L. Schönborn 6 Jahre 1 Mon.	Lues cerebri	Schwerste allgemeine Dauerspasmen der Glieder und des Rückens von Monate
b	22. 7. 32			langer Dauer
9a	19. 5. 32	O. Reinhardt	Hydrocephalus	
b	26. 5. 32	1 Jahr 9 Mon.		23.—26. 5. täglich früh 9,3 g NH_4Cl ora
10	8. 3. 32	W. Ney 9 Mon.	Encephalitis lethargica	Hyperkinese des linken Armes
11	11. 3. 32 (16. 3. 32)	G. Mankel 3 Jahre 5 Mon.	Encephalitis (sporadisch)	Turmschädel. Schlafneigung. 39°. Fibrilläre Zuckungen
12	31. 5. 32 (3. 6. 32)	E. Bremer $2^3/_4$ Jahre	Heine-Medin	Äußerst starke Dauerspasmen des Nackens des Rückens, der Arme. Arc de cercle Quadriceps-, Adductoren-, Peroneuslähmungen
13	31. 5. 32	G. Völlmecke 1 Jahr 2 Mon.	Idiotie	Äußerst starke Tetraspasmen, Adductorenspasmen, Rigor
14a	26. 4. 32	H. Kisselbach 5 Jahre	Neuritisch-arthralgische Form des Morbus Bang	Romberg +, unsicheres Laufen. Febris undulans. Schubweise Schmerzen in Gelenken und Gliedern. Lasègue +
b	20. 5. 32			
15	29. 4. 32	G. Losekannt 10 Jahre	Urämisches Koma	Sekundäre Nephrosklerose
16	15. 3. 32	J. Schneider 8 Mon.	Tetanie (manifest)	6 Stunden nach schweren Konvulsionen
17	14. 4. 32	H. Schnedler 9 Mon.	Tetanie (Hydrocephalus)	2. 4. letzte Konvulsion (vor 12 Tagen) 11. 4. Laryngospasmen. Trousseau, Peroneus ++ 6 g NH_4Cl. 12. 4. L.P.
18	14. 3. 32 (17. 3. 32)	H. Kotte 13 Mon.	Pertussis	Heine-medinartige Lähmung

elle 5.

tonische Krämpfe	NH_3 mg-%	Aufbewahrungszeit auf Eis	Zellzahl im Drittel	Druck in mm	Pandy	Zucker in mg-%	Zucker P mg-%	Quecken-stedt	Sonstiges
—	0,000	75 Min.	8	120	—	65	1,3	+	klar, steril
	0,012 (*)	2 Tage							(derselbe Liquor)
—	0,000	9 Std.	5		(+)				klar
—	0,000	6 Tage	4	160	—	107 (!)			klar
—	0,000	1 Std.	6	100	—	68	1,3	+	klar, keine Sonnenstäubchen
—	0,000	24 Std.	524	190	+	62		+	Sonnenstäubchen ++
	0,001	52 Std.							(derselbe Liquor)
—	0,000	2 Std.	1568						
—	0,000	24 Std. unzentrfg.	480	150	+	95		+	klar
	0,000	48 Std. zentrfg.					1,1		(Kontrolle) beides unter Paraffin
—	0,000	35 Min.	3	normal	—			+	klar, Wa.R. —
—	0,000	3 Tage							(derselbe Liquor)
—	0,000	20 Min.	2		(+)	56	1,1		Sonnenstäubchen +
—	0,011	4—19 Std.	4	180	—	77	1,0	+	klar
—	0,017	5—11 Std.	90		(+)				beide unzentrifugiert
—	0,017	1 Std.	8	235	—	77		+	klar
—	0,034	5 Min.	556	180	+	70	1,3	+	Sonnenstäubchen + 5
	0,034	5 Tage							steril (derselbe Liquor)
—	0,030	8 Std.	61	270	+	65	1,8	+	Sonnenstäubchen +
	0,037	72 Std.							(derselbe Liquor)
—	0,036	4 Tage							
—	0,051	40 Min.	16 (Erythrocyten)	220	—	58	1,2	+	
—	0,051	45 Min.	4	niedrig	—	87			wasserklar
—	0,066	$3^1/_2$ Std.	4	normal	—	156	4,1		klar
++	0,085	45 Min.	10	erhöht	—	75			klar
—	0,105	48 Std.	4	370	—			+	
	0,1105	48 Std.							Gleichzeitige Kontrollentnahme unter Paraffin
—	0,1105	5 Min.	48	200	(+)	85	1,3	+	Sonnenstäubchen +
	0,1063	3 Tage							steril (derselbe Liquor)

Tabelle

Nr.	Datum	Name Alter	Diagnose	Klinisches Verhalten
19a	28. 7. 32	J. Dietzel $3^1/_2$ Jahre	Hirntumor mit Hydrocephalus int. occlus. sin.	Spastisch-paretische Hemiplegie rechts. Tremor. Bei der L.P. Auftreten von Krämpfen
b	7. 8. 32			Fechterstellung, fibrilläre Zuckungen
c	9. 8. 32			Punktion bei Trepanation
20a	29. 6. 32	H. Weidemann $1^3/_4$ Jahre	Meningitis tbc.	Schweres acetonämisches Erbrechen
b	1. 7. 32			29./30. 6. Röntgenbestrahlung des Kopfes. Dämmerzustand. Somnolenz. L.P. wegen Kollaps
c	3. 7. 32			L.P. 30 Stunden nach schweren halbseitigen Krämpfen
d	5. 7. 32			4./5. 7. Röntgenbestrahlung des Kopfes. Keine motorischen Reizerscheinungen
e	7. 7. 32			L.P. unter schweren allgemeinen Krämpfen
21	14. 4. 32	K. Ludwig 7 Mon.	Meningitis (Pneumokokken)	Dauernd leichte Krämpfe, Benommenheit, Cheyne-Stokes
22	28. 7. 32	H. Pitzer 2 Jahre 2 Mon.	Hydrocephalus	Stationär im Wachstum. Fast täglich tonische Krämpfe mit Bewußtseinsverlust, letzte vor 48 Stunden
23	16. 7. 32	E. Klüber 13 Mon.	Epilepsie	Status epilepticus bis zu 77 Anfällen in 24 Stunden
24a	9. 5. 32	J. Geisel 4 Jahre	Meningitis tbc.	Typisch. L.P. 30 Stunden nach Konvulsionen
b	12. 5. 32			Somnolenz. Meningitische Zeichen +++ aber krampffrei
25a	14. 4. 32	H. Bald 3 Jahre 3 Mon.	Meningitis tbc.	L.P. 22 Stunden nach Krämpfen
b	18. 4. 32			Lähmungsstadium (fibrilläre Zuckungen)
26	12. 2. 32	A. Schäfer $12^1/_2$ Mon.	Postencephalit. Krampfbereitschaft	Tageweis schwere Krämpfe mit vasomotorischer Reaktion. Vor der L.P. 12 Tage krampffrei
27	14. 2. 32	P. Helbig $4^3/_4$ Mon.	Pertussis encephalitis	Benommenheit. Erste Krämpfe vor 24 Stunden L.P. unter Krämpfen
28a	25. 2. 32	W. Friedrich 13 Mon.	„Febrile Krämpfe“	19. 2. 40° Fieber. Krämpfe 20. 2. 37°. 20 Stunden krampffrei vor LP.
b	1. 4. 32	14 Mon.	Meningitis tbc.	Lähmungsstadium. Fibrilläre Zuckungen

Im Venenblut des anderen, ruhenden Armes war überhaupt kein NH_3-Anstieg zu bemerken. In ähnlicher Weise konnten *Parnas* und Mitarbeiter[29] nach „angestrengtem Laufen auf der Stelle“ keine NH_3-Erhöhung im Blut der Cubitalvene nachweisen. Das örtlich gebildete NH_3 wird also anscheinend sofort durch den Kreislauf verteilt und in der Leber zu Harnstoff synthetisiert.

Fortsetzung).

Epileptiforme Krämpfe	NH_3 mg-%	Aufbewahrungszeit auf Eis	Zellzahl im Drittel	Druck in mm	Pandy	Zucker in mg-%	Zucker P mg-%	Quecken-stedt	Sonstiges
+	0,119	9 Std.	2	stark erhöht	++	50,3	1,2		klar
—	0,090								
—	0,102				++ 5,03%	190	2,5		Xanthochromie Coagulation masseuse
—	0,1336	10 Std.	372	erhöht	++	33	1,9		Spinnwebgerinnsel +
—	0,094			220					„ ++
++	0,092	2 Tage			+	30	2,3		Sonnenstäubchen +
—	0,115	2 Tage				40			
++	0,077	1 Tag				46			
+	0,146	48 Std.	600	70	++				Pneumokokken +++
+	0,162	2 Std.	24	250	(+)	150	0,8		Sonnenstäubchen ++
—	0,170		3	normal	—	60	1,4		klar
+	0,1785	2 Std.	800	180	+++	35	2,1	+	trüb, Spinnwebgerinnsel, Tuberkulose +
—	0,114	3 Std.	1550	erhöht	+++	46	2,35		trüber
+	0,196	3 Tage	1100	260	+	45		+	Spinnwebgerinnsel, Tuberkulose +
—	0,066	3 Std.	576			41	3,1		
—	0,260	5 Min.	6	erhöht	(+)	65	1,2		klar
	0,264	10 Std.							(derselbe Liquor)
-+	0,288	2 Std.	24	180	+	72			leicht gelblich
+	0,414	5 Tage	8	80	—	60		+	Sonnenstäubchen +
—	0,000	4 Tage	960	300	++	38		++	„ +++

Damit wird der Befund *Haras*[31] völlig verständlich, daß der NH_3-Gehalt des Blutes nach Krämpfen wie Epilepsie, Spasmophilie, Chorea nicht nachweislich ansteigt. Allerdings erscheinen seine Zahlen — nach der von *Parnas* als unsicher erkannten Methode von *Denis-Folin* gewonnen — zu hoch. Immerhin liegen die Krampfwerte innerhalb der von ihm angegebenen Norm.

Als letzten und — wie wir annehmen möchten — stichhaltigsten Beweis für die *cerebrale Genese des Liquor-NH_3* möchten wir anführen, daß es uns glückte, hohe Liquor-NH_3-Werte in einer Reihe von Fällen (Nr. 18, 19 und 20) festzustellen, *die niemals vorher gekrampft hatten.*

Aber auch für alle Fälle, bei denen die Krämpfe 20 Stunden und mehr zurücklagen, ist eine *cerebrale* Herkunft der zum Teil sehr hohen Liquor-NH_3-Werte (0,160—0,414 mg-%) mehr als wahrscheinlich:

Erstens erreichen, wie wir gesehen haben, sehr wahrscheinlich die Blut-NH_3-Werte nach Krämpfen — wenn sie überhaupt ansteigen — kaum die Größenordnung der Liquorwerte von 0,200—0,450 mg-%.

Zweitens nehmen wir „ungünstigenfalls" an, der NH_3-Gehalt des Blutes erreiche nach Krämpfen diese Größenordnung, so würden diese Blutammoniakwerte in 50, längstens in 120 Min. zur Norm von 0,020 mg-% abgebaut *(Fuld*[32]*, Maguio* und *Krause*[33]*, Kahn* und *Stein*[34]*)*. Ein vom Blut her beeinflußter und erhöhter Liquor-NH_3 müßte sich — in Anbetracht der hohen Diffusionsgeschwindigkeit und der geringen Molekularrefraktion des NH_3 bzw. des Ammoniumions — in längstens 24 Stunden wieder zur Norm ausgeglichen haben. Wenn wir also in solchen Fällen nach 24 Stunden, nach 2 oder selbst 12 Tagen den Liquorammoniak immer noch *hoch* finden, so bedeutet das nur, daß der Liquor-NH_3-Spiegel durch ständigen Abfluß aus dem Gehirn hochgehalten wird.

E. Ergebnisse.

(Vgl. Übersichtstabelle 5.)

1. Die Aufstellung der Analysenzahlen nach steigenden NH_3-Werten ergibt eine sinngemäße Ordnung und läßt folgendes erkennen:

2. *Normalerweise* betragen die NH_3-Werte im Liquor cerebrospinalis $= 0$ (Fall Nr. 1—4). Das gleiche fanden *Riebeling* (l. c.), *Fuld* (l. c.), *Adlersberg* und *Taubenhaus*[35].

3. Ein gewisser *Grenzwert* erscheint mit 0,080—0,100 mg-% (80 bis 100 γ-%) NH_3 gegeben. 80 γ-% ist der niedrigste NH_3-Wert, bei dem wir eklamptische (epileptiforme) Krämpfe beobachteten. Mit steigenden Werten oberhalb 80 γ-% häufen sich die eklamptischen Konvulsionszustände. Ein gleiches Ergebnis bei *Riebeling*. In seiner Tabelle ist ein Patient (Nr. 7) mit 56 γ-% krampffrei; ein anderer mit 70 γ-% NH_3 zeigt epileptische Krämpfe. Dies ist zugleich *Riebelings* niedrigster Epilepsiewert[14]. *Riebelings* Maximalwert von 490 γ-% NH_3 liegt in der gleichen Größenordnung wie der unserige von 414 g-%.

4. Der Grenzwert von 80—100 γ-% (90 $\pm$ 10 γ-%) NH_3 ordnet alle Krankheitsfälle in *zwei große Gruppen* ein:

Gruppe A. Krankheitsverläufe mit motorischen Reizerscheinungen der *tonisch-spastischen* Art, mit choreatischer Unruhe, mit Athetosen und Kinesen, zeigen keine oder nur geringe NH_3-Erhöhung im Liquor gegenüber der Norm (Fälle Nr. 6—8, 10—14, 19 b, 25 b, 28 b).

Gruppe B. Fälle mit eklamptischen, klonischen Konvulsionen epileptiformer Art haben NH_3-Werte oberhalb des Grenzwertes von $90 \pm 10\ \gamma$-%.

Mit anderen Worten: Bei motorischen Reizerscheinungen des *Stammhirnes* (Hypertonien, Spasmen, Kinesen) finden sich Werte zwischen 0 und diesem Grenzwert. Damit steht im besten Einklang die Angabe *Riebelings*, daß der NH_3-Gehalt in Choreatikergehirnen *nicht* über die Norm erhöht ist[15].

Bei Reizerscheinungen der *motorischen Großhirnrindenzentren* (eklamptische Konvulsionen) liegen dagegen in NH_3-Zahlen des Liquors *oberhalb* des Grenzwertes, also zwischen 80 und $450\ \gamma$-%. Auch dieses in bester Übereinstimmung mit den NH_3-Befunden *Riebelings* in den Liquores und Gehirnen epileptischer Krampfzustände (Status epilepticus[15, 16]).

Aus den NH_3-Zahlen des Liquor cerebrospinalis läßt sich also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf den Sitz eines cerebralen Krankheitsprozesses zurückschließen.

5. Eine eingehendere klinische Interpretation der NH_3-Werte und eine Stadienanalyse einzelner Krankheitsverläufe ergibt folgendes:

Die NH_3-Erhöhung der schon früher zitierten Fälle 18, 19 a und 20 a und in zweiter Linie auch der Fälle 17 und 26 beweist, daß der *Liquor-NH_3 nicht aus dem Tätigkeitsstoffwechsel der Krampfmuskulatur herstammt.* Denn in einem Teil dieser Fälle (18, 19, 20) waren niemals Krämpfe vor der Lumbalpunktion aufgetreten, in einem anderen Teil Nr. 17 und 26) lagen sie schon 12 Tage zurück.

Anderseits deuten diese Fälle ganz offenbar auf den Zusammenhang zwischen NH_3-Gehalt des Liquors und Erregungszustand des Gehirns. Denn jeder einzelne dieser Patienten bot in ausgesprochener Weise das klinische Bild der cerebralen Reizung: Eine schwere Säuglingspertussis (Fall 18), eine Postencephalitis in dauernder latenter Krampfbereitschaft (Fall 26), eine beginnende tuberkulöse Meningitis mit acetonämischem Erbrechen (Fall 20), ein Hirntumor (Fall 19), dessen latente Krampfbereitschaft darin zum Ausdruck kam, daß der Reiz der Lumbalpunktion hinreichte, um die Krämpfe manifest werden zu lassen.

Bei allen diesen Patienten befindet sich das Gehirn schon lange bevor die ersten Krampferscheinungen sichtbar werden, in einem Zustande der Reizung. Der Oxydationsstoffwechsel ist erhöht, der N-Umsatz gesteigert. NH_3 wird in vermehrtem Maße gebildet und diffundiert dauernd aus dem Gehirn in den Liquor cerebrospinalis über. Wie es zu einer solchen Reizung der Zentren kommt, welche stoffwechselchemischen Vorgänge, welche zirkulatorischen und reflektorischen Einflüsse im einzelnen sich dabei geltend machen, steht hier nicht zur Diskussion. Für uns genügt die Tatsache, einen hohen NH_3-Gehalt des Liquors zusammen mit einem klinisch eindeutigen Reizzustand des Gehirns gefunden zu haben, so daß die *NH_3-Zahl des Liquors ohne Zweifel als ein Hinweis auf einen zentralen Erregungsvorgang betrachtet werden darf.*

Sehr schön zeigt das die folgende Tabelle mit Befunden an Pertussisfällen.

Tabelle 6.

Fall	Pertussisfälle	Liquor-NH_3 γ-%
18	Pertussis mit schwachen encephalitischen Erscheinungen	110
27	Pertussis-Encephalitis mit Krämpfen	288

Es ist genügend bekannt, daß sich Säuglinge mit Keuchhusten in einem dauernden cerebralen Erregungszustand befinden. Höchstwahrscheinlich kommt es infolge toxischer und zirkulatorischer Einflüsse viel öfters zu encephalopathischen Veränderungen des Keuchhustengehirnes, als klinisch erkennbar wird. Wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, liegen hier die NH_3-Werte bemerkenswerterweise beide über dem Grenzwert von 80 γ-%, auch in dem Fall 18, der klinisch kaum als Encephalitis anzusprechen war, ein Zeichen wie stark gerade in diesen Fällen der Erregungsstoffwechsel gewesen sein muß.

6. Wir können aber auch noch einen Schritt weiter gehen. Studieren wir z. B. den Liquor-NH_3 in den verschiedenen Krankheitszuständen ein und desselben Falles („Stadienanalyse"), so sieht es aus, als ob der NH_3-Gehalt des Liquors wie ein Spiegel parallel zu den wechselnden Erregungsphasen der Gehirnzentren auf und nieder steigt. Wir möchten hier sofort mit aller Schärfe darlegen: die NH_3-Werte des Liquors sagen in *quantitativer* Beziehung nichts aus über den *NH_3-Gehalt der Zentren selbst*! Quantitative Rückschlüsse vom Liquor auf das Gehirn sind fehlerhafterweise oft genug gemacht worden (CO_2, ph. usw.). Der NH_3-Spiegel des Liquors hängt aber anscheinend in seinem Auf und Nieder so weitgehend von der NH_3-Produktion des Gehirns ab, daß er wie ein *Manometerzeiger für den cerebralen Erregungsablauf* zu bewerten ist.

In dieser Weise betrachtet, deutet gleich der erste hohe NH_3-Wert der Tabelle 7 auf die cerebrale Erregung, in der sich diese tuberkulöse Meningitis (Fall 20) schon im präkonvulsivischen Stadium befunden hat; klinisch kam dies in unstillbarem acetonämischen Erbrechen zum Ausdruck:

Tabelle 7.

Datum		Liquor-NH_3 γ-%
29. 6.	Reizzustand mit acetonämischem Erbrechen	134
1.—3. 7.	Krampfperiode	92
5. 7.	Röntgenbestrahlung des Kopfes → Reizung	115
7. 7.	L.P. unter Krämpfen	77

Bemerkenswerterweise ist der NH_3-Gehalt in der bald einsetzenden Krampfperiode sogar niedriger. Röntgenbestrahlung des Kopfes läßt

den NH_3-Gehalt des Liquors wieder ansteigen, führt also anscheinend zu einem erneuten Anschwellen der Erregung.

Daß die NH_3-Zahl des Liquors wie ein Manometer mit dem Erregungszustand des Gehirns steigt und fällt, zeigt auch die Zusammenstellung unserer Meningitisfälle (Tabelle 8):

Tabelle 8.

Fall Nr.	19	24	25	28
Stadium convulsivum „Reizzustand" (γ-%) . . .	119	179	196	414
Stadium comatosum „Lähmungszustand" (γ-%) .	90	114	66	0

Im Erregungszustand des Krampfstadiums ist der NH_3-Gehalt teilweise enorm erhöht, im Lähmungsstadium fällt er regelmäßig ab. In diese Tabelle haben wir auch den Fall eines Hirntumors (Nr. 19) mit aufgenommen, weil er in gleicher Weise das *Absinken des NH_3-Spiegels* parallel zum *Nachlassen der cerebralen Erregung* wiedergibt.

Die Kasuistik vermerkt zu den oben genannten Fällen, daß im „Lähmungsstadium" Reizerscheinungen des Stammhirnes („fibrilläre Zuckungen") herauskommen, nachdem die massiven Krampferscheinungen der Großhirnhemisphäre abgeklungen sind. Es ist sehr interessant zu sehen, daß parallel hierzu auch die NH_3-Werte auf eine Größenordnung zurückfallen, wie wir sie für die Reizzustände der Stammganglien kennen gelernt haben.

Narkose setzt im Tierversuch die NH_3-Produktion der Nervensubstanz herab *(Winterstein* und *Hirschberg)*, wie die Tabelle 9 zeigt.

Tabelle 9.

Unter Narcophin . .	30 γ-% (Nr. 12)	66 γ-% (Nr. 15)	178,5 γ-% (Nr. 24)
Unter Noctal	0 γ-% (Nr. 4)	110 γ-% (Nr. 18)	288 γ-% (Nr. 27)
Im Chloräthylrausch .	17 γ-% (Nr. 10)	105 γ-% (Nr. 17)	260 γ-% (Nr. 26)

Die von uns gefundenen NH_3-Werte des Liquors sind völlig unabhängig von dem Einfluß der Narkose oder von kurzwirkenden Beruhigungsmitteln. Im Verhältnis zur vorangegangenen Periode der cerebralen Erregung ist die *Zeitdauer* der Narkose so klein, daß ihr Einfluß auf den NH_3-Stoffwechsel des Gehirns zum mindesten in unseren Liquor-NH_3-Werten nicht zum Ausdruck kommt. Den entscheidenden Versuch, den Liquor-NH_3 eines zuvor cerebral erregten Patienten später noch einmal wieder unter dem Einfluß eines länger wirkenden Beruhigungsmittels zu untersuchen, hatten wir keine Gelegenheit.

Betrachten wir jetzt zum Schluß die Zahlen der Tabelle 10 (Säuglingstetanie), so beweisen die NH_3-Werte von 85 bzw. 110 γ-% nach dem

Tabelle 10.

Fall	Spasmophilie	Liquor-NH_3 γ-%
16	Manifeste Tetanie (eklamptische Form)	85
17	Manifeste Tetanie (tonische Form) . . .	110

Vorausgegangenen unzweifelhaft, daß sich das *Gehirn tetanischer Säuglinge* in einem *erhöhten Erregungszustand* befindet.

Der Größenforderung nach liegen diese NH_3-Werte gerade in dem bereits näher beschriebenen Grenzgebiet von 80—100 γ-%. Dies deutet darauf hin, daß wir an Reizungszustände sowohl des Hirnstammes (Stammganglien, Medulla) wie der Großhirnrinde zu denken haben. Im Verlauf der Spasmophilie müssen also Erregungssteigerungen des Atemzentrums, der Zentralganglien und der motorischen Großhirnrindenzentren zur Beobachtung kommen. Das klinische Bild liefert uns diese Reizzustände: Die eklamptische Konvulsionsform, die der Hirnrinde zugeschrieben wird, die tonischen Dauerkrämpfe, für deren Entstehung jetzt nicht nur die periphere neuromuskuläre Übererregbarkeit, sondern auch eine Reizung supramedullärer Extrapyramidalganglien verantwortlich gemacht wird *(Freudenberg*[36]*)*; schließlich auch die Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums, welche — wie anfangs erwähnt — von uns auf mehrfache Weise experimentell sichergestellt ist. Daß diese *Reizung des Atemzentrums Teilerscheinung einer allgemeinen Erregbarkeitssteigerung des Tetaniegehirnes* ist, dafür liefern die erhöhten NH_3-Werte des Liquors eine weitere und, wie es uns scheinen will, eine recht beweiskräftige Stütze.

F. Zusammenfassung.

1. Der Liquor-NH_3 entstammt dem Gehirnstoffwechsel.
2. Normalerweise beträgt der Liquorgehalt an Ammoniak = 0 γ-%.
3. Bei Erregungszuständen des Gehirns wird Ammoniak vermehrt gebildet und wird im Liquor nachweisbar.
4. Bei Erregungszuständen bzw. pathologischen Prozessen des Stammhirnes betragen die NH_3-Werte des Liquors zwischen 0—90 $\pm$ 10 γ-%. Bei Erregungszuständen der Großhirnhemisphäre liegen die NH_3-Werte oberhalb dieses Grenzwertes von 90 $\pm$ 10 γ-% und werden maximal zu etwa 450 γ-% gefunden.
5. Die NH_3-Werte erlauben also — in gewissem Sinne — eine topische Diagnose des Erregungsherdes.
6. Der NH_3-Spiegel des Liquors ist weiterhin ein Manometer für den Erregungsgrad der Zentren. Dies wird an klinischen Fällen gezeigt.
7. In Fällen von Säuglingstetanie beweist eine Erhöhung der NH_3-Werte den Erregungszustand der Gehirnzentren. Aus der Größenordnung der NH_3-Werte kann abgelesen werden, daß in diesen Fällen

Hirnstammzentren, Atemzentrum und Großhirnrindenzentren periodischen Reizzuständen unterliegen müssen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Brühl:* Mschr. Kinderheilk. **53**, 1 (1932). — [2] *Brühl:* Biochem. Z. **256**, 293 (1932). — [3] *Gérard* u. *Meyerhof:* Naturwiss. **1927**, 538. — [4] *Meyerhof, O.:* Klin. Wschr. **1929 I**, 6f. — [5] *Winterstein* u. *Hirschberg:* Biochem. Z. **167**, 401 (1925). — [6] *Warburg, O.:* Biochem. Z. **152** (1924). — [7] *Warburg, O.:* Stoffwechsel der Tumoren, S. 140. — [8] *Tashiro:* Amer. J. Physiol. **60**, 512 (1922). — [9] *Winterstein* u. *Hirschberg:* Biochem. Z. **156**, 138 (1925). — [10] *Roesch* u. *Tekamp:* Hoppe-Seylers Z. **175**, 158. — [11] *Embden:* Klin. Wschr. **1929 I**, 918. — [12] *Stella Stutzke:* Klin. Wschr. **1936 I**, 524. — [13] *Schwarz* u. *Dibold:* Klin. Wschr. **1931 I**, 553. — [14] *Riebeling:* Z. Neur. **128**, 475 (1930). — [15] Klin. Wschr. **1931 I**, 554. — [16] Klin. Wschr. **1934 II**, 1422. — [17] *Macris:* Z. analyt. Chem. **81**, 212; **84**, 24 (1931). — [18] Hoppe-Seylers Z. **179**, 149, 186 (1928). — *Ronas* Praktikum, II, S. 179. — [19] *Krebs* u. *Wittgenstein:* Zit. nach *Gellhorn.* — [20] *Gellhorn:* Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — [21] *Kafka:* Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig 1930. — [22] *Spatz:* Klin. Wschr. **1932 II**, 1561. — [23] *Spatz:* Zit. nach *Hauptmann.* — [24] *Stern* u. *Gautier:* Zit. nach *Hauptmann.* — [26] *Gärtner:* Zit. nach *Gellhorn.* — [27] *Fasold* u. *Schmidt:* Klin. Wschr. **1929 II**, 1533. — [28] *Machionini* u. *Ottenstein:* Klin. Wschr. **1932 II**, 1845. — [29] *Parnas, Mozolowski* u. *Lewinski:* Biochem. Z. **188** (1927). — [30] *Kalk* u. *Bonis:* Klin. Wschr. **1933 I**, 731. — [31] *Haras:* Z. Kinderheilk. **50**, 524—527 (1930). — [32] *Fuld:* Klin. Wschr. **1933 II**, 1365. — [33] *Maguio* u. *Krause:* Klin. Wschr. **1934 II**, 1143. — [34] *Kahn* u. *Stein:* Klin. Wschr. **1933 I**, 233. — [35] *Adlersberg* u. *Taubenhaus:* Arch. f. exper. Path. **121**, 35 (1927). — [36] *Freudenberg:* Rachitis. Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, S. 727. 1931.

Universitäts-Kinderklinik Marburg.

(Aus der Kaiserlichen Universitäts-Kinderklinik zu Osaka-Nippon.
[Direktor: Prof. Dr. *Michio Kasahara*].)

Über den Einfluß der ultraakustischen Schallwellen auf die Milchenzyme.

Von

Prof. Dr. **Michio Kasahara** und **Takaaki Yoshinare.**

(Eingegangen am 11. November 1937.)

Über den Einfluß der ultraakustischen Schallwellen auf die Milchenzyme gibt es in der Literatur keine Mitteilung. *Matsudaira, Sato* und *Sibuya* haben kürzlich über den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Blutenzyme berichtet. Diese Autoren wiesen nach, daß die Ultraschallwellen die Peroxydase und Katalase im Blut vollständig oder zum Teil zu inaktivieren vermögen.

Früher hat der eine von uns *(Kasahara)* über den Einfluß der Ultraschallwellen auf die physikochemischen Eigenschaften der Milch in dieser Zeitschrift berichtet. In der folgenden Arbeit untersuchten wir systematisch den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Milchenzyme (Peroxydase, Katalase, Amylase, Reduktase und Lipase). Hierbei wurde die Stromspannung des Primärkreises im Ultraschallwellenapparat auf 2000 Volt, die Stromstärke der Sekundärkreise auf 0,2 Ampere, die Resonanzhäufigkeit auf 450 kh eingestellt. Die zu prüfende Milch (1—1,5 ccm) wurde in ein Reagensglas (Glasdicke 0,4 mm, Durchmesser 19 mm) gefüllt. Darauf ließen wir die Ultraschallwellen 1—3 Min. lang auf die Milch einwirken. Da die Milch bei dieser Versuchsanordnung in der Regel eine Erwärmung auf 15—20° C erfährt, untersuchten wir gleichzeitig eine Kontrollmilch, die 1—3 Min. lang im Wasserbad auf 15—20° C erwärmt wurde.

Tabelle 1. Peroxydase.

Nr. der Versuche	Milch	Zeitdauer der Wellenapplikation (Min.)	Reaktion
1	Behandelte Milch	1	±
	Kontrollmilch		+
2	Behandelte Milch	3	—
	Kontrollmilch		++

1. Peroxydase. Wir haben auf 10fach verdünnte Muttermilch Ultraschallwellen 1—3 Min. lang einwirken lassen und darauf die Peroxydase mittels Guajak-Harzprobe untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Tabelle 1 niedergelegt.

Durch die 1—3 Min. lange Ultraschallwellenapplikation wird die Peroxydasereaktion in der Milch abgeschwächt. Nach längerer Ultraschallwelleneinwirkung wurde die Peroxydase fast vollständig geschädigt.

2. Katalase. Wir bestimmten die Katalase in der menschlichen Colostralmilch. Die Milch (1 ccm) wurde eine Minute lang mit Ultraschallwellen behandelt. Nach der Wellenapplikation bestimmten wir

Tabelle 2. Katalase.

Nr. der Versuche	Colostralmilch	Zeitdauer der Wellenapplikation (Min.)	Bestimmt nach Min.	O-Menge (ccm)
1	Behandelte Milch	1	30	0,95
	Kontrollmilch			0,90
2	Behandelte Milch	1	30	1,03
	Kontrollmilch			1,03
3	Behandelte Milch	1	30	2,02
	Kontrollmilch			1,91
4	Behandelte Milch	1	60	1,19
	Kontrollmilch			1,11
5	Behandelte Milch	1	60	1,15
	Kontrollmilch			1,13
6	Behandelte Milch	1	60	2,30
	Kontrollmilch			2,28

die Katalase mittels Wasserstoffsuperoxydprobe. Die in der Tabelle 2 angegebene Zahl bedeutet die Gasmenge, die auf 1 ccm Milch einwirkt, nämlich 3 ccm 0,3%iges Wasserstoffsuperoxyd.

Wie die Tabelle 2 zeigt, konnten wir keine Beeinflussung der Katalase in der Milch durch die Ultraschallwellen konstatieren.

3. Reduktase. Wir untersuchten den Reduktasegehalt in 1 ccm roher unverdünnter Kuhmilch. Die Dauer der Ultraschallwelleneinwirkung beschränkten wir auf 1 Min. Zur Reduktasebestimmung verwendeten wir die *Rievel*sche Methode. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 niedergelegt.

Tabelle 3. Reduktase.

Nr. der Versuche	Zeit zur Entfärbung der Methylenblaulösung (Min.)		
	Wellenapplikation	Behandelte Milch	Kontrollmilch
1	1	18	9
2	1	25	16
3	1	16	9
4	1	35	20
5	1	32	20

Aus der Tabelle erhellt, daß die Reduktasewirkung in der Milch durch die Ultraschallwellen abgeschwächt wird.

4. Amylase. Wir haben die Amylase in der mit Ultraschallwellen behandelten Muttermilch mittels *Wohlgemuth*scher Methode bestimmt. Die in Tabelle 4 angegebene Zahl bedeutet die 1%ige Stärkemenge, die in 1 ccm Milch

Tabelle 4. Amylase.

Nr. der Versuche	D^{24}_{36} Wellenapplikation (Min.)	Behandelte Milch (ccm)	Kontrollmilch
1	1	160	320
2	1	80	160
3	1	160	320
4	1	320	640
5	1	80	160

innerhalb 24 Stunden verdaut wird. Die Resultate der Untersuchungen sind aus Tabelle 4 zu ersehen.

Diese Tabelle zeigt, daß die Ultraschallwellen ziemlich stark auf den Amylasegehalt in der Milch einwirken.

5. Lipase. Wir bestimmten die Lipase in der mit Ultraschallwellen behandelten Menschen- und Kuhmilch mittels Stalagmometer. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 5 niedergelegt.

Tabelle 5. Lipase.

Nr. der Versuche	D^{24}_{36} Wellenapplikation (Min.)	Bestimmt nach Min.	Behandelte Milch (Tropfenzahl)	Kontrollmilch (Tropfenzahl)
1	1	30	118	117
2	1	30	119	118
3	1	30	116	116
4	1	60	115	114
5	1	60	117	117
6	1	60	115	115

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wiesen wir den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Lipase in der Milch nicht nach.

Zusammenfassung.

Während die Peroxydase und Reduktase in der Milch durch die Ultraschallwellen zum Teil beeinflußt werden, erfahren die Lipase und Amylase fast keine Veränderung.

Literaturverzeichnis.

Matsudaira u. *Sato:* Tohoku J. of exper. Med. **22**, 414 (1934). — *Sibuya:* Tohoku J. of exper. Med. **30**, 181 (1936).

Kaiserliche Universitäts-Kinderklinik zu Osaka-Nippon.

(Aus der Jagellonischen Universitäts-Heilstätte für tuberkulöse Kinder in Zakopane-Bystre [Direktor: Dr. *K. Dadej*] und der Universitäts-Kinderklinik zu Lemberg [Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer*].)

Tuberkulosestudien.

VII. Das allergometrische Verhalten der Kinder mit intrathorakaler Tuberkulose in einer Höhenklimaheilstätte[1].

Von

Marian Skorczyński.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1937).

Die bisherigen Erfahrungen über die Allergometrie der Kindertuberkulose sind von der Lemberger Schule teils am klinischen Material, teils am poliklinischen und Fürsorgematerial gewonnen worden[2]. Mir fiel nun die Aufgabe zu, zu untersuchen, wie sich das allergometrische Verhalten chronisch tuberkulöser Kinder in einer Höhenklimaheilstätte gestaltet.

Das Material einer Heilstätte und besonders Höhenklimaheilstätte hat seine Eigentümlichkeiten. Es handelt sich hier entweder um sehr chronisch verlaufende, jahrelang dauernde Erkrankungsfälle, oder um Fälle, bei welchen, abgesehen von einem hartnäckig dauernden schlechten Allgemeinzustand, keine Lokalisation aufzufinden ist, schließlich auch um Rekonvaleszenten, welche nach einer abgelaufenen Manifestation eine Besserung und Kräftigung ihres Allgemeinbefindens in der Heilstätte erstreben.

Es war daher von vornherein zu erwarten, daß das allergometrische Bild der Insassen einer Heilstätte durch eine Gleichartigkeit ausgezeichnet wird, indem es sich wahrscheinlich hauptsächlich um eine Anhäufung der pleoergischen Allergielage handeln wird. Denn sowohl Rekonvaleszenten nach frisch abgelaufenen tuberkulösen Manifestationen, als Kinder mit streng lokalisierter Herdtuberkulose von ausgesprochen chronischem Verlauf, wie auch Kinder ohne Manifestationen, die etwa wegen einer Isolierungs- und Mastkur die Heilstätte aufsuchen, weisen nach unseren bisherigen Erfahrungen eine pleoergische Allergielage auf.

An einem solchen angehäuften pleoergischen Material war es jedoch möglich, zu studieren, ob der Begriff der Pleoergie in bezug auf die Prognose und den Verlauf der Erkrankung quantitativ differenzierbar ist, oder ob er lediglich qualitativ gedeutet werden kann. *v. Chwalibogowski*

[1] Ausgeführt mit Unterstützung des Ministeriums für Arbeit und Soziale Fürsorge in Warschau.

[2] Mitteilungen I—VI, *Gröer, v.* u. Mitarb.: Z. Kinderheilk. **56** (1935); **58** (1937).

hat nämlich darauf hingewiesen (Mitt. V), daß die niedrigpleoergischen Kinder seines Fürsorgematerials durch eine geringere Durchseuchungsresistenz ausgezeichnet waren als hochpleoergische Individuen. Der Grad der Pleoergie, in erster Linie an dem R-Faktor gemessen, scheint danach eine gewisse prognostische Bedeutung zu besitzen, und es war daher ganz besonders verlockend, auch von diesem Gesichtspunkt aus das erwartungsgemäß pleoergische Material einer Heilstätte zu untersuchen.

Methodik.

Die Heilstätte der Jagellonischen Universität in Zakopane-Bystre verfügt über eine vollkommene klinische Ausrüstung. Die dort untergebrachten Fälle können daher fortlaufend unter wissenschaftlicher Beobachtung gehalten werden und werden in regelmäßigen Zeitabständen nicht nur rein klinischer Untersuchung zugeführt, sondern werden auch unter der Röntgenkontrolle, Blutbildkontrolle, sowie unter der Kontrolle der serologischen Prüfungen gehalten, unter welchen an erster Stelle die Senkungsreaktion zu nennen ist. Es wird natürlich auch der Ernährungszustand dieser Kinder verfolgt.

Die allergometrischen Prüfungen habe ich an diesen Kindern zweimal im Winter 1935/36 derart ausgeführt, daß zwischen der ersten und der zweiten Bestimmung eine Zeitspanne von 4—5 Wochen verstrich. Auf diese Weise erhielt ich ein Ausschnittsbild der Veränderungen, welche in einer Frist von 4—5 Wochen innerhalb dieses Heilstättenmaterials vorkommen und konnte die allergometrischen Befunde mit den klinischen Befunden meiner Fälle vergleichen.

Die allergometrische Prüfung wurde jedesmal, wie üblich mit zwei intracutanen Injektionen von Alttuberkulin *Koch* in Verdünnungen 10^{-3} und 10^{-5}, bzw. 10^{-4} und 10^{-6} ausgeführt. Bei der Beantwortung der Frage, ob die Prüfung mit stärkeren Konzentrationen oder mit schwächeren Konzentrationen ausgeführt werden soll, richtete ich mich nach dem Ausfall der cutanen Tuberkulinreaktion, welche bei allen diesen Fällen von Zeit zu Zeit wiederholt wird. Es wurde peinlichst darauf geachtet, daß die intracutane Injektion tatsächlich korrekt ausgeführt werde. Der Verfasser hat lange Zeit mit harmlosen Reizmitteln (Morphium) die Intracutaninjektion geübt bis er sich an die intracutane Tuberkulinapplikation heranwagte. Worauf es hier unter anderem ankommt, ist die peinlichste Einhaltung des Injektionsvolumens (0,1 ccm) und die tatsächlich intracutane Applikation. Nur die restlose Erfüllung dieser Postulate gibt die Gewähr dafür, daß die Injektionen unschädlich bleiben und keine Allgemeinreaktionen verursachen. Die R- und S-Werte bestimmte ich graphisch auf Grund meiner Messungen mit Hilfe der Tafel von *v. Lukács* [1].

Charakteristik und Einteilung des Materials.

Das Material in der Heilstätte in Zakopane-Bystre setzt sich aus zwei großen Gruppen zusammen: A. der intrathorakalen und B. der extrathorakalen Tuberkulose.

Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich lediglich mit der ersten Gruppe *(intrathorakale Tuberkulose)* und umfaßt genau 100 Fälle.

Diese 100 Fälle habe ich, von klinischen Gesichtspunkten ausgehend, in drei Gruppen eingeteilt.

I. Die erste Gruppe umfaßt die sog. *Hilusdrüsentuberkulose*, also Kinder, welche, abgesehen von ihrer positiven Tuberkulinreaktion, nur

[1] Verlag: Novák Rudolf ès TSA Budapest VIII., Baross-utca 21.

röntgenologisch verbreitete Hilusschatten aufweisen, eventuell mit subfebrilen Temperaturen behaftet und manchmal durch schlechten Ernährungszustand und Appetitlosigkeit ausgezeichnet sind. Die übergroße Mehrzahl meines Materials (63 Fälle) gehörte hierher.

II. Die zweite Gruppe ist klein und betrifft nur 6 Fälle abgelaufener oder im Ablaufe begriffener, spezifischer *Rippenfellentzündung*. Diese Gruppe mußte deswegen gesondert betrachtet werden, weil sie erstens als eine Rekonvaleszentengruppe anzusehen ist und weil der tuberkulösen Pleuritis sowohl klinisch wie allergometrisch ganz besondere Eigentümlichkeiten anhaften.

III. Schließlich sind in der 31 Fälle umfassenden dritten Gruppe sämtliche Kinder mit einem dezidierten Lungenbefund zusammengezogen worden, ganz unabhängig davon, ob es sich um Lungenveränderungen von sekundärem oder tertiärem Charakter handelte.

Das Alter der Kinder wechselte zwischen 4—19 Jahren.

Untersuchungsergebnisse.

Allgemeines. Den in der Einleitung ausgesprochenen Erwartungen gemäß bin ich unter den von mir untersuchten 100 Fällen — bei der Erstuntersuchung — nur *dreimal* einer Pleoästhesie begegnet. *Der Rest, d. h. 97%, verhielt sich pleoergisch, bzw. homodynam-pleoergisch.* Diese Tatsache zeigt abermals, welchen Einfluß die klinische Selektionierung des Materials auf den Ausfall der allergometrischen Prüfung ausüben kann.

Der Grad, der also für die Heilstätteinsassen vom Typus der Heilstätte in Zakopane-Bystre charakteristischen Pleoergie war dagegen außerordentlich verschieden. Er schwankte von einer sich der Homodynamie nähernden Pleoergie bis zu hoch- und höchstgetriebener pleoergischer Allergielage.

Bei der zweiten Untersuchung, 4—5 Wochen später, ist bereits kein einziger pleoästhetischer Fall vorgekommen und die initiale Pleoergie erfuhr bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine ganz ansehnliche Erhöhung.

Spezielles. I. Gruppe. Die erste Gruppe umfaßt, wie gesagt, 63 Kinder, die als „*Drüsenfälle*" qualifiziert wurden.

Diese 63 Fälle können weiter in drei klinische Untergruppen zergliedert werden:

a) 43 Fälle waren als klinisch gesund zu betrachten. Es waren das Kinder, welche infolge eines schlechteren Allgemeinzustandes, Appetitlosigkeit, Neigung zu subfebrilen Temperaturen und Husten im Sanatorium untergebracht waren, die jedoch klinisch gar keine Erscheinungen darboten. Röntgenologisch handelte es sich entweder um vereinzelte, kleine, bereits verkalkende Schatten im Bereich der beiden Hilus oder nur um eine Verstärkung des Schattens des Gefäß- und Bronchialbaumes oder schließlich um diffus verbreitete Hilusschatten mit kleinen, vollkommen verkalkten Herden. Das Alter dieser Kinder wechselte zwischen

4—14 Jahren (6 Fälle 4—6, 6 Fälle 7—8, 8 Fälle 9—10, 16 Fälle 11—12 und 7 Fälle 13—14 Jahre alt).

b) 16 Fälle sind als Rekonvaleszenten nach einer überstandenen Manifestation aufzufassen. Die Manifestationen, um die es sich hierbei handelte, betrafen subakut verlaufende Hilusprozesse, Pleuritiden und Lungeninfiltrate. Zur Zeit der Untersuchung war von diesen Veränderungen nichts mehr klinisch nachweisbar, röntgenologisch waren eventuell noch Reste der überstandenen Prozesse sichtbar. Das Alter dieser Kinder bewegte sich zwischen 7 und 19 Jahren (6 Fälle 7—8, 4 Fälle 9—10, 5 Fälle 11—15, 1 Fall 19 Jahre alt).

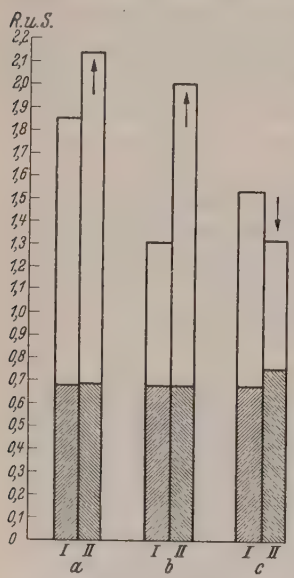


Abb. 1. Das Verhalten der *R*- und *S*-Werte bei den einzelnen Untergruppen (*a*, *b*, *c*) der „Hilusfälle" bei der ersten (*I*) und bei der zweiten (*II*) Bestimmung. *S*-Werte gestrichelt.

c) Schließlich sind 4 Fälle als fraglich qualifiziert worden, da es sich bei ihnen um Individuen schwankenden Allgemeinbefindens handelte, bei welchen es nicht möglich war zu entscheiden, ob sie nicht doch als manifest aufzufassen sind.

Das allergometrische Verhalten der Gruppe I, zeigt am deutlichsten die Tabelle 1, welche die mittleren Werte für R und S für einzelne Untergruppen, sowohl bei der Erstbestimmung, als bei der zweiten Bestimmung zur Darstellung bringt, sowie die Abb. 1, auf welcher die Daten der Tabelle 1 mit Hilfe der Differenzmethode gezeichnet worden sind.

Die Tabelle 1 sowie die Abb. 1 zeigen mit einer prägnanten Deutlichkeit, daß die klinische Differenzierung der der ersten Gruppe zugehörigen

Tabelle 1. Gruppe 1. Hilusfälle. Gesamtzahl 63.

Durchschnittswerte für	Untergruppe a 43 klinisch gesunde Fälle		Untergruppe b 16 Rekonvaleszenten		Untergruppe c 4 labile Fälle	
	I. Bestimmung	II. Bestimmung	I. Bestimmung	II. Bestimmung	I. Bestimmung	II. Bestimmung
R	1,85	2,13	1,30	2,01	1,53	1,32
S	0,67	0,68	0,68	0,68	0,68	0,75

Fälle auch allergometrisch zum Ausdruck kommt. Die Allergielage sämtlicher Fälle der ersten Gruppe ist ausgesprochen pleoergisch. Aber der Grad dieser Pleoergie ist durchschnittlich bei den Untergruppen a, b und c ein ganz verschiedener. Die höchste initiale Pleoergie weisen die Fälle der Untergruppe a auf. Fälle also, welche als gesund zu betrachten

waren und die überhaupt keinen nennenswerten Befund darboten, verfügen über die höchstgetriebene Pleoergie.

Viel niedriger erscheint die durchschnittliche Pleoergie der Untergruppe b. Diese Untergruppe betraf, wie ich bereits erwähnte, Rekonvaleszenten nach ziemlich rezenten Manifestationen. Diese Kinder waren also in ihrer Rekonvaleszenz noch nicht so weit, um einen der Untergruppe a ähnlich hohen Grad der Pleoergie aufzuweisen. Hierbei ist es von ganz besonderem Interesse, daß die quantitativen Unterschiede in dem Grad der Pleoergie dieser beiden Untergruppen a und b ausschließlich auf Kosten des R-Faktors, d. h. der Reaktionsfähigkeit, zustande kommen. Der S-Faktor ist bei beiden Untergruppen identisch.

Eine Mittelstellung zwischen den beiden Extremen der höchstgetriebenen Pleoergie der Gruppe a und der noch niedrigen Pleoergie der Gruppe b nimmt die Gruppe c ein. Sie ist zwar besser gestellt, was ihren R-Faktor betrifft, als die Gruppe b, erreicht aber noch nicht die hochgetriebene Pleoergie der Gruppe a. Es waren das die labilen Fälle, über die ich nicht schlüssig werden konnte, ob sie nicht doch eine tuberkulöse Manifestation entwickeln werden oder gerade dabei sind, eine solche zu entwickeln.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse der 4—5 Wochen später erfolgten zweiten Prüfung ins Auge fassen, so sehen wir, daß bei den beiden Gruppen a und b der S-Faktor unverändert blieb, wogegen der R-Faktor sich änderte, und zwar auf eine für die beiden Gruppen differente Weise. Die durchschnittliche Pleoergie der Gruppe a ist zwar etwas höher getrieben worden, das Anwachsen des R-Faktors erreicht hier jedoch nicht allzu große Grade und weist einen Durchschnittszuwachs von nur 0,28 auf. Praktisch genommen bedeutet das, daß die sehr hohe Pleoergie der Gruppe a innerhalb einer Frist von 4—5 Wochen des Heilstättenaufenthaltes so gut wie keine Veränderung erfuhr. Anders die Gruppe b. Hier wuchs der R-Faktor ganz gehörig an, indem er um 0,71 im Durchschnitt höher befunden wurde. Diese Untergruppe vermochte also innerhalb der 4—5 Wochen Heilstättenaufenthaltes ihre Rekonvaleszenz noch viel weiter zu bringen und jene Grade der Pleoergie zu erreichen, welche die gesunden Fälle auszeichnen. Hierbei entsprach das allergometrische Verhalten dieser Kinder vollkommen ihrem klinischen Verhalten. Somit war der Heilstättenaufenthalt gerade für diese Untergruppe besonders günstig und erlaubte ihr tatsächlich nicht nur ihr Allgemeinbefinden, ihr Körpergewicht, sondern auch ihre Allergielage wesentlich zu verbessern.

Die kleine Untergruppe c gab hingegen den anfangs auf Grund ihres klinischen Verhaltens gehegten Zweifeln über ihre Stabilität auf Grund der zweiten allergometrischen Prüfung vollkommen recht. Es zeigte sich nämlich, entgegen den Erfahrungen bei den Gruppen a und b, daß in der 4—5 Wochen langen Aufenthaltszeitspanne in der Heilstätte ihre Durchschnittsallergielage eine Verschlechterung erfuhr, indem — und das ist besonders interessant — nicht nur der durchschnittliche R-Faktor

dieser Gruppe herabfiel, sondern auch der S-Faktor eine Tendenz zum Hinaufsteigen gezeigt hat. Durch diesen Mechanismus wurde die durchschnittliche Pleoergie dieser letzten Untergruppe im Vergleich zu ihrer Allergielage bei der ersten Bestimmung deutlich niedriger. Auch das entsprach dem klinischen Verhalten dieser Kinder, welche sich anscheinend in dem Höhenklima nicht wohl fühlten und fortdauernd eine klinische Labilität an den Tag legten. Diese Labilität der Untergruppe c äußerte sich klinisch dadurch, daß man bei diesen Fällen besonders häufig einer Anfälligkeit unspezifischen Infekten gegenüber begegnete und daß sie auch ganz besonders träge auf Maßnahmen reagierten, welche den Zweck hatten, ihren Ernährungszustand zu verbessern.

II. Gruppe. Der tuberkulösen exsudativen Pleuritis gebührt unter den sekundären Manifestationen eine in mancher Hinsicht besondere Stellung. In der übergroßen Mehrzahl der Fälle bringt die exsudative Pleuritis klinisch einen stabilisierenden Abschluß der sekundären Generalisation mit sich, weshalb ihr Auftreten landläufig als prognostisch günstig gewertet wird. Diesem klinischen Verhalten entsprechen auch manche allergometrisch feststellbare biologische Eigentümlichkeiten der Pleuritis, auf die zum erstenmal *v. Gröer* und *v. Chwalibogowski* aufmerksam gemacht haben. Der Ausbruch der exsudativen Pleuritis beginnt stets bei einer tief pleoästhetischen Allergielage, welche jedoch gewöhnlich synchron mit dem Abschluß der Exsudation sehr rasch zur Homodynamie und sogar zur Pleoergie wandert. Gerade den raschesten Umschlag der Pleoästhesie in eine pleoergische Allergielage, welche sich innerhalb weniger Tage oder Wochen vollzieht, beobachtet man bei der exsudativen Pleuritis, sowie beim Erythema nodosum. Dieser Umschlag erfolgt unter Umständen so rasch, daß das kranke Individuum bereits über eine pleoergische Allergielage verfügt, zur Zeit, zu welcher noch seine klinischen und röntgenologischen Symptome voll ausgebildet sind. Der Umschlag zur Pleoergie erfolgt bei der exsudativen Pleuritis sogar in Fällen, welche im Anschluß daran eine weitere Manifestation in Gestalt eines Infiltrates entwickeln. In diesen letzteren Fällen ist jedoch diese Pleuritispleoergie von einer sehr kurzen Dauer und schlägt abermals in der Richtung zur Pleoästhesie zurück. Es scheint somit, daß die stürmisch zum Ausbruch kommenden sekundären exsudativen Prozesse ganz hervorragend befähigt sind, eine rasche Umstimmung der Allergielage zu bewirken.

Bei den 6 Fällen der exsudativen Pleuritis, welche mir unter meinem Heilstättenmaterial zur Verfügung standen, handelte es sich um Kinder im Alter von 9—12 Jahren, welche ausnahmslos ihr akutes Stadium bereits hinter sich hatten und in die Heilstätte zur Rekonvaleszenz aufgenommen waren, jedoch sowohl klinisch als röntgenologisch noch Zeichen eines bestehenden Exsudates darboten. Hierbei konnte der Prozeß bei 5 Fällen als abgeschlossen betrachtet werden, wogegen in einem Falle (Protokoll Nr. 40) der Prozeß bei der ersten Untersuchung

ganz frisch war und im Laufe der nächsten Wochen sich sogar durch eine weitere Verbreitung des Exsudates zusammen mit subfebrilen Temperaturen, Appetitlosigkeit, beschleunigter Senkungsreaktion usw. auszeichnete.

Das allergometrische Verhalten dieser 6 Kinder läßt einen deutlichen Unterschied zwischen den 5 bereits stabilisierten Fällen und dem einen noch fortschreitenden Fall erkennen: Während die ausnahmslos recht niedrige Pleoergie der ersten 5 Fälle innerhalb von 4 Wochen eine sehr wesentliche Erhöhung erfährt, sehen wir bei dem einen noch nicht stabilisierten Fall anfänglich eine recht hohe Pleoergie, welche nach 4 Wochen einen nicht unbedeutenden Abfall des R-Faktors zeigt. Dieses Verhalten des Falles Nr. 40 entspricht den früheren Erfahrungen der Lemberger Schule, wonach die sich sehr rasch im Gefolge der vollzogenen Exsudation einstellende pleoergische Allergielage beim weiteren Fortdauern des Prozesses die Tendenz zum Abfallen an den Tag legt. Das soeben geschilderte Verhalten meiner Pleuritisfälle zeigt die Tabelle 2, auf welcher die mittleren R- und S-Werte der zusammengezogenen fünf stabilisierten Fälle den analogen R- und S-Werten des einen Falles Nr. 40 gegenübergestellt sind.

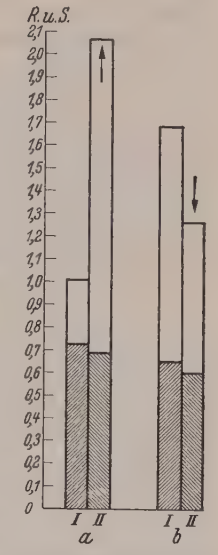


Abb. 2. Das Verhalten der *R*- und *S*-Werte bei den Fällen mit exsudativer Pleuritis bei der *I*. und *II*. Bestimmung. *a* Durchschnitt aus 5 stabilisierten Fällen, *b* Fall Nr. 40 (fortschreitend).

Wir sehen, daß die Änderungen in der Allergielage auch hier in erster Linie nur den R-Faktor betreffen, welcher bei der ersten Gruppe der 5 Fälle mächtig im Ansteigen begriffen ist, wogegen er beim Fall Nr. 40 im Laufe der 4 Beobachtungswochen einen Abfall aufweist. Man sieht das am deutlichsten an der Hand der graphischenDarstellung der Abb. 2.

Tabelle 2. Gruppe II. Exsudative Pleuritis. Gesamtzahl: 6 Fälle.

Werte für	Durchschnitt aus 5 stabilisierten Fällen		Fall 40 (fortschreitend)	
	I. Bestimmung	II. Bestimmung	I. Bestimmung	II. Bestimmung
R	1,01	2,06	1,68	1,28
S	0,72	0,69	0,68	0,60

III. Gruppe. Lungentuberkulose. Diese letzte Gruppe meines Materials betrifft 31 Fälle, welche in 3 Untergruppen eingeteillt werden müssen:

a) sekundäre Formen, in erster Linie sekundäre Infiltrate,

b) ausgesprochen tertiäre Formen und

c) Fälle zweifelhaften Charakters.

Alle diese Fälle waren dadurch ausgezeichnet, daß sie röntgenologisch Zeichen bestehender oder im Ablauf begriffener Lungenveränderungen darboten.

Zur Untergruppe a gehören 18 Kinder. Unter diesen 18 Kindern finden sich 3 Fälle mit einer pleoästhetischen Allergielage bei der ersten Bestimmung, alle übrigen zeigten bereits entweder eine ausgesprochene oder eine angedeutete Pleoergie. Wir wollen zunächst die drei anfänglich als pleoästhetisch befundenen Fälle ins Auge fassen.

Der Fall Nr. 2, ein 9jähriger Knabe, ist bereits wiederholt einer Heilstättenkur unterzogen worden. Zuletzt wurde er mit schlechtem Allgemeinbefinden, Husten und subfebrilen Temperaturen aufgenommen. Röntgenologisch zeigte er beginnende Calcifikationserscheinungen. Dem torpiden Charakter dieses Falles entsprach nicht nur seine anfängliche Allergielage, welche als homodynam-pleoästhetisch zu qualifizieren wäre (R = 0,72, S = 0,82), sondern noch mehr der Umstand, daß er im Laufe eines Monats diese seine Allergielage nur sehr unwesentlich verbesserte, indem er homodynam-pleoergisch wurde (R = 0,88, S = 0,80).

Der Fall Nr. 7 betrifft einen 8jährigen Sohn einer tuberkulösen Mutter. Er erkrankte vor 2 Jahren, konnte zuerst nicht dauernd von der Mutter getrennt werden, befand sich seit 6 Monaten in klimatischer Behandlung und konnte erst seit 4 Monaten für längere Zeit in der Heilstätte untergebracht und also absolut von der Mutter getrennt werden. Das ursprünglich schwerkranke Kind erholte sich innerhalb dieser 4 Monate sichtlich. Sein Röntgenbefund, welcher ursprünglich eine Vergrößerung der Hilusschatten und ein perifokales Infiltrat im rechten Oberlappen betraf, erfuhr langsam eine weitgehende Besserung durch eine zum Schlusse sehr rasch fortschreitende Konsolidierung des Infiltrates und intensive Verkalkung der Hilusschatten. Dieses Kind verhielt sich bei der Erstprüfung noch deutlich pleoästhetisch (R = 0,81, S = 1,05). 4 Wochen später, nach einer Periode eines intensiv fortschreitenden, auch röntgenologisch nachweisbaren Heilungsprozesses, reagierte das Kind bereits *vollkommen negativ* auf eine intracutane Tuberkulinapplikation und diese Tuberkulinnegativität konnte weitere 4 Wochen später zum zweitenmal ganz eindeutig festgestellt werden. Es handelte sich also um einen Fall, welcher lediglich dem Kontakt mit der Mutter seine Erkrankung verdankte und welcher, in günstige Verhältnisse gebracht, eine so intensive Heilungstendenz an den Tag legte, daß er innerhalb von 2 Monaten als biologisch ausgeheilt betrachtet werden konnte, indem er eine vollkommene Adiaphorie im Sinne *v. Gröers* erreichte. Daß es sich dabei nicht etwa um eine Anergie gehandelt haben kann, zeigte nicht nur das Aufblühen des Kindes, sondern vor allem auch das Verhalten seines Röntgenbefundes sowie die Senkungsreaktion.

Der letzte Fall, welcher bei der ersten Prüfung als pleoästhetisch befunden wurde (Nr. 51), betraf einen 7jährigen Knaben, welcher das Bild einer sekundären Ausstreuungstuberkulose vom Typus *Simon-Hübschmann* darbot und zur Zeit der ersten Untersuchung als noch recht frisch betrachtet werden mußte. Dieses Kind war zur Zeit der ersten Untersuchung homodynam-pleoästhetisch (R = 0,76, S = 0,86). Innerhalb eines Monates veränderte sich sowohl sein Allgemeinbefinden als sein Lungenbefund nur sehr wenig und dementsprechend wanderte es, was seine Allergielage betrifft, zu einer nur sehr niedrigen Pleoergie (R = 0,96, S = 0,84).

Einen ganz ähnlichen Fall (Nr. 52), welcher sich klinisch und röntgenologisch fast identisch mit dem Fall 51 verhielt, habe ich in einem etwas späteren Stadium erwischt, als sich das Kind bereits auf dem Wege zur Heilung befand, Die erste Prüfung bei diesem ebenfalls 7jährigen Knaben mit einem Hilusinfiltrat und zahlreichen hämatogenen Aussaatherden ergab R = 0,89 und S = 0,78. Dieses Kind befand sich also, was seine Allergielage betrifft, bei der ersten Untersuchung ungefähr dort, wo der Fall 51 bei der zweiten Prüfung erwischt wurde. Im Laufe des nächsten Monates aber zeigte das Kind 52 eine rasch fortschreitende Besserung und wurde dementsprechend bei der zweiten Prüfung als deutlich pleoergisch befunden, indem sein R = 1,38 und sein S = 0,78 betrug.

Die übrigen 15 Fälle, welche sich in verschiedenen Stadien der teils abgelaufenen, teils im Ablaufen begriffenen sekundären Lungenprozesse befanden, verhielten sich alle deutlich pleoergisch, wobei jedoch der Grad dieser Pleoergie ein verschiedener war. Im Durchschnitt hatten wir hier mit einem R = 1,21 und S = 0,74 zu tun. Im Laufe eines Monates wurden alle diese Fälle, sowohl was das Allgemeinbefinden als auch den Lungenbefund betrifft, wesentlich gebessert und dementsprechend stieg ihre Pleoergie ganz gehörig an, indem ich bei der zweiten Untersuchung ein durchschnittliches R von 1,81 und S = 0,69 erhielt. Dieses rapide Ansteigen des R-Faktors bei den Fällen mit sekundären Lungenerscheinungen, welche sich in günstigen Verhältnissen befinden, ist sehr charakteristisch und zeigt wirklich eine Besserung der allgemeinen Reaktionslage der Tuberkulose gegenüber an.

Die Untergruppe b betrifft nur 10 Fälle, bei Kindern von 9—17 Jahren, von welchen 9 Kinder über 13 Jahre alt waren. Es handelte sich hier um regelrechte sowohl klinisch als röntgenologisch zweifellose Fälle tertiärer Lungenveränderungen mit typischen Frühinfiltraten, Kavernen, Spitzenbefunden u. dgl. mehr. Alle diese Fälle boten ausgesprochene Erscheinungen einer produktiven tertiären Tuberkulose. Sie verhielten sich alle hochpleoergisch, mit Ausnahme eines einzigen Falles, welcher mit einer kleinen Kaverne behaftet war und seit einigen Jahren einen schwankenden Verlauf seines Prozesses zeigte. Bei diesem Fall war die Allergielage homodynam-pleoergisch (R = 0,99, S = 0,86). Dieser Fall konnte nur einmal untersucht werden, da er kurz nach der Aufnahme in ein anderes Sanatorium für offene Tuberkulose transferiert wurde. Die Durchschnittszahlen für R und S bei der ersten Untersuchung für alle diese Fälle zeigten ebenfalls eine hohe Pleoergie, indem hier R = 1,78 und S = 0,68 im Durchschnitt befunden wurden.

Nach einem Monat konnte bei der zweiten Bestimmung bei dieser Untergruppe eine ganz leichte Steigerung des R-Faktors beobachtet werden, indem zu dieser Zeit im Durchschnitt R = 2,05 und S = 0,70 gefunden wurden. Die Allergielage dieser Kinder hat also im Laufe einer monatlichen Frist fast gar keine Änderung erfahren und ist also ungefähr stationär geblieben. Das ist eine Erscheinung, welche diese Fälle ganz deutlich von der vorhin besprochenen Gruppe der sekundären Lungentuberkulose unterscheidet: dort konnten wir einen gewaltigen R-Anstieg beobachten, hier hingegen war dieser Anstieg nur angedeutet. Hierbei haben sich im großen und ganzen, besonders was ihr Allgemeinbefinden betrifft, auch diese Fälle während dieser Zeit gebessert, obgleich ihr Lungenbefund, seiner produktiven Natur entsprechend, so gut wie stationär geblieben ist.

Nach diesem allergometrischen Ergebnis sieht es also im Einklang mit den früheren Erfahrungen der Lemberger Schule so aus, daß die bei den tertiären Fällen angetroffene Pleoergie etwas anderes bedeutet als

die Pleoergie bei den sekundären Fällen. Im Sekundärstadium darf die Allergielage der Haut — und um diese handelt es sich ja bei unserer Bestimmungsmethode — als Ausdruck für die allgemein im Organismus vorherrschende Reaktionslage dem Tuberkelbacillus gegenüber betrachtet werden. Hier bedeutet ein S-Abfall eine allgemeine Detoxizierung des allgemein kranken Organismus, ein R-Anstieg hingegen ein Vorwärtsschreiten des Heilungsprozesses. Bei der tertiären Lungentuberkulose hingegen besteht eine Diskrepanz zwischen der Allergielage der Haut und der lokalen Allergielage des kranken Lungengewebes *(topographische Differenzierung der Allergie* nach *v. Gröer)*. Daher können hier aus dem allergometrischen Verhalten der Haut keine allgemein gültigen Schlüsse auf das Schicksal des Lungenprozesses gezogen werden.

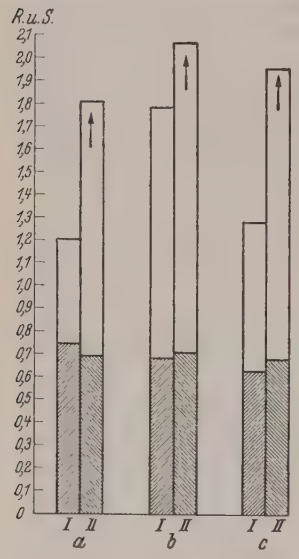


Abb. 3. Das Verhalten der *R*- und *S*-Werte bei den Fällen mit Lungentuberkulose bei der *I*. und *II*. Bestimmung. *a* Durchschnitt aus sekundären Infiltraten, *b* tertiäre Formen und *c* Fälle zweifelhaften Charakters.

In die Untergruppe c habe ich schließlich drei Fälle untergebracht, über die ich nicht schlüssig werden konnte, ob es sich um noch sekundäre oder um bereits tertiäre Erscheinungen handelte.

Es war das ein 15jähriges Mädchen, das vor etwa 2 Jahren erkrankte und von seinem inzwischen verstorbenen Vater angesteckt war. Sie hatte anscheinend produktive, röntgenologisch feststellbare Veränderungen im linken Oberlappen, subfebrile Temperaturen und ein schlechtes Allgemeinbefinden (Nr. 11). Ferner eine 9jährige Tochter einer lungenkranken Mutter, welche an Bronchitis diffusa litt, subfebrile Temperaturen hatte und im Röntgenbild disseminierte, sklerotische, kleinfleckige Herde aufwies (Nr. 28). Schließlich gehörte hierzu noch ein 7jähriger Knabe, welcher bereits vor 3 Jahren in der Heilstätte behandelt worden war, an subfebrilen Temperaturen und an Husten litt, im Röntgenbilde aber lediglich mehrere Verkalkungsherde und eine Verstärkung der Lungenzeichnung aufwies.

Die durchschnittliche Allergielage dieser Kinder war bei der ersten Untersuchung ausgesprochen pleoergisch ($R = 1{,}28$, $S = 0{,}62$), bei der zweiten Untersuchung hingegen wurde sie namentlich bei den ersten zwei Fällen sehr stark in die Höhe getrieben, so daß sie im Durchschnitt durch $R = 1{,}97$ und $S = 0{,}67$ zum Ausdruck kam.

Diese Fälle verhielten sich also *durchschnittlich* wie die Fälle sekundärer Tuberkulose, indem sie während eines einmonatigen Aufenthaltes in der Heilstätte einen starken R-Anstieg aufwiesen.

Indessen handelte es sich dem Anscheine nach bei dem Fall Nr. 11 um einen Umschlag in die tertiäre Tuberkulose, bei dem Fall Nr. 28 um

eine sekundäre Tuberkulose vom Typus *Simon-Hübschmann* und bei dem Fall 58 um ein in Heilung begriffenes Kind. Die Allergielage des Falles 58 blieb nahezu unverändert, wogegen die beiden Fälle 11 und 28 einen sehr starken R-Anstieg zeigten, was bei dem Fall 28 mit wesentlicher Besserung des Befundes vergesellschaftet war, bei dem Fall 11 hingegen, dem nunmehr in Ausbildung begriffenen tertiären Prozeß entsprechend, mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens einherging.

Die zusammenfassende Darstellung meiner Ergebnisse bei der allergometrischen Prüfung der dritten Gruppe (Lungentuberkulose) zeigt das Diagramm der Abb. 3, wo die durchschnittlichen R- und S-Werte einzelner Untergruppen dargestellt sind und aus welchen das vorhin Gesagte mit besonderer Deutlichkeit hervorgeht.

Zusammenfassung.

1. An 100 Fällen eines Höhenklimasanatoriums für Kinder mit geschlossener Tuberkulose ist im Laufe von einem Monat zweimal die allergometrische Prüfung durchgeführt worden. Es zeigte sich, den theoretischen Erwartungen gemäß, daß das Material einer derartigen Heilstätte vorwiegend eine pleoergische Allergielage aufweist (97% Pleoergie).

2. Eine eingehende Analyse dieser Pleoergie, gestützt auf den Vergleich der Ergebnisse der allergometrischen Prüfung mit dem klinischen Verhalten der untersuchten Fälle zeigte, daß die Pleoergie, wenn es sich um sekundäre Tuberkulose handelt, quantitativ zu werten ist und daß der Bewegung der beiden Parameter R und S hier eine prognostische Bedeutung zukommt: Fälle mit niedriger Pleoergie sind schlechter daran als Fälle mit hochgetriebener Pleoergie. Diesen letzteren begegnet man besonders häufig nach einem längeren Aufenthalt in der Heilstätte. Die günstige Wirkung der Heilstätte kommt also *auch* dadurch zum Ausdruck, daß die ursprüngliche niedrigpleoergische Allergielage namentlich durch den Anstieg des R-Faktors bei meistens unverändertem S-Faktor in die Höhe getrieben wird.

3. Diese quantitative Betrachtung der Pleoergie besitzt keine gleichsinnige Geltung für die tertiäre Tuberkulose, bei welcher innerhalb meines Materials keine so bedeutenden Schwankungen der Allergielage zu verzeichnen waren.

4. Der von der Lemberger Schule *(v. Chwalibogowski)* aufgestellte Satz von der hygiogenetischen Bedeutung des R-Anstieges besitzt somit auch für die pleoergische Allergielage seine volle Geltung.

Universitäts-Kinderklinik Lemberg.

Aus der Universitätskinderklinik in München (Leiter: Geh. Rat *M. v. Pfaundler*).

Über die sogenannten primären Lipoidosen.

Von

Helmuth Müller.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Dezember 1937.)

Die Einteilung der bisher bekannten Lipoidosen muß, da die Pathogenese der einzelnen voneinander sehr verschiedenen Krankheitsbilder noch recht im Dunkeln liegt, auf große Schwierigkeiten stoßen, und so haben auch die einzelnen Autoren sehr verschiedene Vorschläge zu ihrer Gliederung gemacht (*Pick*, *Bürger*, *Thannhauser*, *Urbach* u. a. m.). In der vorliegenden Arbeit soll über Fälle der drei Krankheitsbilder: *Niemann-Pick*sche Erkrankung, Morbus *Gaucher* und *Hand-Schüller-Christian*sche Krankheit berichtet werden, welche bis vor wenigen Jahren noch in einem Atem genannt wurden. Immer deutlicher aber zeichnet sich eine Trennungslinie zwischen den Lipoidspeicherkrankheiten vom Typus *Niemann-Pick* und *Gaucher* auf der einen Seite von den sog. essentiellen Xanthomatosen vom Typ *Hand-Schüller-Christian* und den sonstigen herdartigen Cholesterinspeicherungen an Haut und (seltener) Eingeweiden ab, weil durch neuere Arbeiten wie auch unsere Untersuchung wahrscheinlich gemacht wurde, daß die Lipoideinlagerungen auf wesentlich andere Weise als bei den erstgenannten Krankheiten zustande kommen. Alle diese Lipoidkrankheiten nennt man aber trotzdem zweckmäßig „primär", weil sie selbständige Krankheiten darstellen und nicht sekundär als Folgeerscheinung einer anderen Grundkrankheit wie z. B. des Diabetes mellitus auftreten. Am unverfänglichsten, da rein deskriptiv, erscheint uns die Einteilung nach der chemischen Analyse der gespeicherten Substanz in „phosphatidige Lipoidose" *(Niemann-Pick)*, „cerebrosidige Lipoidose" *(Gaucher)* und „cholesterinige Lipoidosen" (*Hand-Schüller-Christian* u. a.; s. dort).

Morbus *Niemann-Pick.*

Seit der ersten Beschreibung eines „unbekannten Krankheitsbildes" durch *Niemann* im Jahre 1914 ist in der Weltliteratur eine erkleckliche Anzahl gesicherter einschlägiger Fälle bekanntgeworden. Auch in der Münchener Universitätskinderklinik kam ein solcher Fall, nunmehr der 31. der Weltliteratur, zu stationären Beobachtung.

1. Anamnese. Sebastian W., am 7. 5. 1933 geboren, entstammt einer in einem engbegrenzten Raume Oberbayerns seßhaften Bauernfamilie, in welcher ein

jüdischer Einschlag nicht nachweisbar ist und auch nicht wahrscheinlich erscheint. Die Eltern, sowie die sehr zahlreiche Verwandtschaft in gleicher wie in aufsteigender Generation sind völlig gesund, die Mehrzahl der noch lebenden Verwandtschaft konnte untersucht werden. Eine 8jährige Schwester Sebastian W.s ist völlig gesund, ein jüngeres Geschwister wird zur Zeit erwartet.

Geburtsgewicht des Kindes $2^1/_2$ kg, Entwicklung bis zum Ende des 1. Lebensjahres angeblich völlig normal. Zahnung mit 12 Monaten, um diese Zeit auch erste Stehversuche. Der Bauch sei immer etwas dick gewesen. Um das Ende des ersten Lebensjahres machte das Kind angeblich eine sehr strapazante, mehrere Wochen dauernde Lungenentzündung durch. Seither gedieh das Kind nicht mehr, verlernte das Sitzen und Stehen, wurde schwach und träge, nahm kaum mehr an Gewicht zu und machte keine Anstalten, sprechen zu lernen.

2. Gesamtbild und Verlauf der Krankheit. Das stark untergewichtige, für sein Alter 5 cm zu kleine Kind zeigt im Verlaufe des 10wöchentlichen Aufenthaltes bei uns keine Gewichtszunahme. Ein mongoloides Gepräge des meist bewegungslosen

Abb. 1. Sebastian W. im Alter von 22 Monaten.

Gesichtes, jedoch ohne alle übrigen Stigmata dieser Krankheit, läßt sich nicht verleugnen. Der natürliche Bewegungsimpuls fehlt fast vollständig, er erlischt schließlich vollkommen in einer teilnahmslosen Starre, die selbst die Nahrungsaufnahme behindert. Bemerkenswert sind große, abstehende Schlappohren. Der dicke Froschbauch, über dem die dünne Haut glänzend gespannt ist, steht in bizarrem Gegensatz zu den dünnen, muskel- und fettarmen Extremitäten. Er ist durch einen großen Milztumor bedingt, der nach unten bis zum Eingang ins kleine Becken, nach vorne 3 Querfinger links seitlich vom Nabel reicht. Bei einer Milzpunktion finden sich typische Zellen. Der Tumor verändert sich bis zur Splenektomie, welche 14 Tage ante exitum vorgenommen wird, nicht nachweisbar. Hingegen erscheint der untere Leberrand erst im Verlauf des Aufenthaltes bei uns unter dem Rippenbogen und überragt diesen schließlich um $2^1/_2$ Querfinger. Die äußeren Lymphknoten sind erbsengroß abtastbar, also nicht einwandfrei vergrößert. Auf beiden Lungen rasselt das Kind schon bei der Aufnahme, es nasenflügelt mitunter, die Temperatur bewegt sich in den letzten 5 Wochen um 38^0, kurz, man hat den Eindruck einer chronischen Pneumonie. Ohne Fieber und Schmerz bricht eine einseitige Mittelohreiterung durch. Nach der Operation treten Kieferkloni und Schlundkrämpfe auf und der Exitus erfolgt im Alter von 25 Monaten.

3. Die *Haut* ist im allgemeinen von fahl-gelblichem Aussehen, nur die clownartig roten Backen heben sich von dem sonst blassen Unterton ab. Am behaarten Kopfe sowie am Nasenrücken schuppt die trockene Haut. An den Wangen finden sich einzelne gelbe, hirsekorngroße, von einem roten Hof umsäumte Knoten.

4. Knochenbau. Im allgemeinen grazil, die Finger und Hände schlank. Der Schädelumfang bleibt etwas unter der Altersnorm, das Hinterhaupt erscheint abgeflacht. Die Fontanelle ist geschlossen. Am Thorax deutlicher Rosenkranz, die

untere Apertur ist dem dicken Bauch gemäß faßförmig erweitert. Alle Knochen wurden röntgenologisch durchphotographiert, doch läßt sich nirgends ein pathologischer Befund erheben; die Knochenkerne sind altersgemäß angelegt.

5. Herz und Respiration. Am Herzen ist nichts Besonderes wahrzunehmen. Dagegen hört man über allen Lungenfeldern bronchitische wie auch kleinblasige, nichtklingende Rasselgeräusche. Im Sputum viele Schaumzellenfragmente, aber nie wohlerhaltene Formen. Auf der Röntgenplatte zeigt sich das typische Bild der miliaren Pneumonie: kleinfleckige, engstehende, über die ganze Lunge verteilte Schatten mit etwas verbreitertem, schlecht abgesetztem Hilusschatten.

6. Psyche und Nervensystem. Das Kind ist anfangs meist guter Laune, lacht mitunter, wenn man mit ihm spielt, fixiert und folgt bewegten Gegenständen, greift jedoch unsicher und mit ausfahrenden Bewegungen. Die einfachsten Intelligenzprüfungen werden jedoch nicht erfüllt. Von selbst setzt sich das Kind nicht auf, wird es in sitzende Lage gebracht, so kann der Kopf nur für kurze Zeit gehalten werden, der Rumpf schwankt deutlich und schließlich fällt das Kind zur Seite. Stehen ist absolut unmöglich; beim Versuch hierzu überkreuzen sich die gestreckten Beine. Die gesamte Körpermuskulatur ist dabei eher hypotonisch, die Gelenke lassen sich stark überstrecken. Die Sehnenreflexe hingegen sind sämtlich gesteigert. Babinski links positiv, rechts unsicher, später aber Dauerbabinski, Bauchdeckenreflexe lebhaft. Bei erhaltener Muskelhypotonie entwickelt sich bei passiver Bewegung allmählich ein Rigor. Die Sitzfähigkeit wird völlig verlernt, und schließlich liegt das Kind bewegungslos auf dem Rücken und blinzelt mit den Augen, vermag aber noch manchmal zu fixieren. Auf Geräusche treten schreckhafte Reaktionen auf. In den letzten Wochen werden fibrilläre Zuckungen um den Mund beobachtet, oft treten Kieferklonus und feinschlägige Kloni der Arme ein, wobei die Hände in Pfötchenstellung gehen. Trousseau +, Chvostek ++, Peronaeus +. Kalk bleibt ohne Einfluß. Ante finem verstärkter Trismus, Streckkrämpfe, Schlundkrämpfe. Aus dem Obengesagten geht hervor, daß eine gröbere Sehstörung sicherlich nicht besteht; die Pupillen reagieren prompt und ausgiebig auf Lichteinfall und Konvergenz. Der Augenhintergrund (Prof. *Passow*) ist normal anzusehen, wenn auch die Papille etwas blaß erscheint (Anämie). Die beiden Trommelfelle sind normal, Hörfähigkeit vorhanden. Auf Zwicken und Stechen Schmerzäußerung.

7. Blut. Im weißen Blutbild zeigt sich eine sehr konstante Leukopenie zwischen 4600 und 6400 Zellen, die Zusammensetzung gestaltet sich etwa normal. Die mannigfachen entzündlichen Reaktionen, die der Körper aufzubringen hat (chronische Pneumonie, Otitis media), drücken sich im weißen Blutbild in der Gesamtzahl überhaupt nicht, in der Verteilung der weißen Zellen nur wenig (7% Stabkernige) aus, erst ante finem erscheinen vereinzelt Metamyelocyten. Schaumzellen finden sich nie in den Ausstrichen, wie auch andere Untersucher bestätigen, nur ein einziges Mal wird ein Zellfragment angetroffen, das etwa einer lädierten Schaumzelle *Essers* entsprechen könnte. Dagegen finden sich die in der *Baumann*schen Arbeit beschriebenen „basophilen Reticulumzellen" in jedem Ausstrich in etwa 2—3% der weißen Blutzellen. Die beschriebenen reticulären Riesenzellen können nicht aufgefunden werden. Kokken, wie sie ebenfalls von *M. Esser* beschrieben wurden, finden sich nirgends in den Blutausstrichen[1]. Eine fortschreitende hypochrome Anämie drückt sich deutlich im roten Blutbild aus. Das Hämoglobin sinkt von 60 auf 44%, die Erythrocytenzahl von 4,5 auf 3,2 Mill., dabei steigen die Vitalgranulierten von 6 gleichmäßig bis auf 16‰.

[1] *Wieland* und *Esser* messen dem Befund von intracellulären Kokken in ihren Blutausstrichen für die Ätiologie der Krankheit große Bedeutung bei. Es finden sich jedoch wohl nicht ganz selten im Blute Kachektischer Bakterien, meist harmlose Staphylo- oder Enterokokken, denen eine Bedeutung nicht zukommt.

8. Chemische Untersuchungen. Das Gesamtcholesterin im Serum beträgt bei Aufnahme 108 mg-%, 3 Wochen später 80,4 mg-%. Die normalen Werte liegen bei dieser Methode zwischen 170 und 220 mg-%. Das Serum ist lipämisch getrübt, als Neutralfettgehalt findet sich 400 mg-%. Die chemische Untersuchung der Milz, welche in freundlicher Weise ein erster Sachverständiger auf diesem Gebiete, Prof. *Klenk* in Köln, vornahm, ergab auf das ganze 230 g schwere Organ umgerechnet 3,95 g Glycerinphosphatide (Lecithin und Cephalin) und 6,38 g Rohsphingomyelin. Cerebroside waren in höchstens sehr geringen Mengen vorhanden. Sphingomyeline finden sich in normalen Milzen in nur sehr kleinen Mengen, in größeren Quanten sind sie eine Eigentümlichkeit der *Niemann-Pick*-Milz. Im vorliegenden Fall beträgt die Menge nicht soviel wie im Falle *Baumann,* ist aber immer noch erheblich groß.

9. Sektionsbefund. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Falles[1] ergibt den typischen Organbefund der *Niemann-Pick*schen Erkrankung (*N.-P.*) mit Schaumzellen in praktisch sämtlichen Organen. Erwähnenswert ist der Befund der Lungen: Auf dem Schnitt finden sich neben trockenen, geblähten rötlichen Bezirken graugelbe, über hirsekorngroße Knötchen eingelagert, die durch Zusammenlagerungen zum Teil netzförmige Strukturen bilden. Histologisch entsprechen diesem Befund bronchopneumonische Herde mit polymorphkernig-leukocytärem Exsudat in den Alveolen, untermengt mit zahlreichen Schaumzellen, frei sowohl wie im Zellverband. Die Bronchien sind teilweise angefüllt mit Schaumzellen. Einzelne pleuranahe Bezirke sind von innen gleichmäßig dicht infiltriert. Die Leber ist entsprechend der geringen Vergrößerung auch histologisch weniger stark befallen. Im Knochenmark finden sich zerstreut neben sehr regem blutbildendem Gewebe zahlreiche Schaumzellen. Die Lymphdrüsen sind trotz ihrer Kleinheit stärkst lipoidzellig infiltriert. Gehirn- und Rückenmark sind von eigentümlich fester Konsistenz; in ihnen findet sich der eindeutige histologische Befund der *Tay-Sachs*schen familiären amaurotischen Idiotie (f. a. I.) mit den blasig aufgetriebenen *Bielschowsky-Schaffer*-Zellen. Am auffallendsten ist die weitaus stärkste Beteiligung des verlängerten und des Rückenmarkes, wie sie bisher noch nicht beschrieben ist; es finden sich kaum noch normale Ganglienzellen (fibrilläre Zuckungen!). Dagegen ist das Kleinhirn mit Ausnahme des Nucleus dentatus fast frei. Auch die Glia beteiligt sich an der Speicherung.

Niemann-Pick und familiäre amaurotische Idiotie.

Auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Studien kommt *Höra* zu dem Schluß, daß die *N.-P.*sche Krankheit und die f. a. I. zwei verschiedene Ausdrucksformen ein und desselben Prozesses seien. Für und gegen diese Theorie der einheitlichen Ätiologie tobt seit *Bielschowsky* und *Spielmeyer* noch immer ein unentschiedener Kampf. Während diese Autoren und nach ihnen die meisten Beschreiber auf Grund ihrer histologischen Hirnbefunde bei den *N.-P.*-Fällen keinen wesentlichen Unterschied zu dem typischen Bild der f. a. I. feststellen können und somit beide Prozesse für identisch halten, lehnen *Schaffer* und seine Schule diese Lehre scharf ab und halten daran fest, daß es sich bei den beiden Zuständen um zwei gänzlich verschiedene Krankheiten handle. Ihre Ansicht stützt sich vor allem auf die sog. „reinen Fälle" von amaurotischer Idiotie, sowie auf die klinischen Unterschiede beider Krankheits-

[1] Veröffentlicht von Herrn Dr. *Julius Höra:* Beitr. path. Anat. **99**, 16 (1937).

bilder und die Tatsache, daß bei der *N.-P.*schen Krankheit die typische Veränderung der Retina, nämlich der kirschrote Fleck, meist fehle und ferner auf die große Seltenheit familiären Auftretens von *N.-P.*-Fällen, während das die Regel bei der f. a. I. ist. *Eppstein* suchte schließlich 1934 auf chemischem Wege darzutun, daß die Lipoidsubstanzen aus Gehirnen beider Krankheiten verschiedener Natur seien, doch wird seine Methode, da er mit formolfixiertem Ausgangsmaterial arbeitete, nicht anerkannt.

Eine Frage von großer Wichtigkeit, welche wir freilich nicht zu beantworten wagen, ist die: Beweisen makroskopisch und mikroskopisch gleiche Bilder in der pathologischen Anatomie identische Krankheiten? Denn identisch muß vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus die Histologie beider Gehirne genannt werden. Die Bevorzugung des einen oder des anderen Gehirnabschnittes ist keine Eigentümlichkeit einer der Krankheiten. Auch sog. reine *Tay-Sachs*-Fälle zeigen einmal im Kleinhirn, ein andermal im Bereich der Sehzentren-Stellen stärkster Veränderungen, genau so wie Fälle von *N.-P.*, und die ursprüngliche Ansicht *Schaffers*, daß die f. a. I. nur die ektodermalen Bestandteile des Gehirns befalle, kann als widerlegt gelten *(Sjövall, Scheidegger)*. Sollen die f. a. I. und der Morbus *N.-P.* nicht identisch sein, so muß also angenommen werden, daß einmal eine Ganglienzelldegeneration, als welche die f. a. I. galt, und ein andermal eine Speicherkrankheit, also eine ganz allgemeine Zelldysfunktion des gesamten Körpers, zufällig im Gehirn zu genau den gleichen Bildern führe. Erkennt man die Histologie aber nicht als beweiskräftig an, so entfällt auch von selbst ein zweites Beweismittel, welches von den Verfechtern der *Unigenese* angeführt wird: die Verhältniszahl von sog. kombinierten und reinen Fällen von *N.-P.*scher Krankheit, da von 28 Fällen 11 die typischen Hirnveränderungen zeigten. Rechnet man, wie *Baumann* das tut, alle Fälle mit klinisch zentralnervösen Symptomen mit oder ohne Amaurose hinzu, so kommt man sogar noch zu einer viel höheren Verhältniszahl. Gerade *Baumann* weist aber doch auf gewisse klinische Unterschiede im nervösen Verhalten beider Krankheiten hin, vor allem auf das Fehlen der für die f. a. I. so charakteristischen Streckkrämpfe, des *Magnus*schen Halsreflexes, der Schreckhaftigkeit und Hyperakusis, der Untertemperaturen und Obstipation. Auch von Schlundkrämpfen ist bisher in der Kasuistik der *N.-P.*schen Erkrankung nichts beschrieben. Unser Fall vermag diese Lücke im wesentlichen zu schließen. Freilich fehlt dafür mit Bestimmtheit die Amaurose und der kirschrote Fleck des Augenhintergrundes. Bei genauerem Studium der sog. reinen *Tay-Sachs*schen amaurotischen Idiotie ist aber das Krankheitsbild durchaus kein einheitlich geschlossenes, kein Symptom, nicht einmal die Amaurose stellt eine conditio sine qua non dar (vgl. *Walter, Kufs, Müller, Scheidegger, Tschernyscheff*). In unserem Krankenmaterial besitzen wir drei

anatomisch gesicherte Fälle von f. a. I., die in mancher Hinsicht interessant sind.

Bei einem Schwesternpaar, B. und F. B., entwickelt sich die Krankheit ziemlich charakteristisch mit Idiotie, Hyperakusis, Hypertonie und Krämpfen, aber eines der Kinder behält fast normalen Visus und bleibt ohne typische Augenhintergrundsveränderung. Bei diesem Kind wird auch das Serum chemisch untersucht: Neutralfett leicht, Phosphatide stark erniedrigt („Lecithin" 45 statt 150 mg-%), Gesamtcholesterin gravimetr. 124 mg-%, freies Cholesterin nur 27 mg-%, recht interessante Daten im Vergleich zu *Baumanns* Zahlen! Tod mit 3 bzw. $2^1/_4$ Jahren. Ein dritter Fall, Georg K., von *Hurler* als „Dysostosis multiplex" und später pathologisch-anatomisch als „Amaurotische Idiotie" von *Zierl* beschrieben, zeigt nur leichten Schwachsinn, Taubheit und späterhin fast vollständige Amaurose, sonst keine neurologischen Veränderungen; daneben aber bestehen Dentifikations- und schwere Ossifikationsstörungen im Bereiche des Schädels, der Clavikeln, Schultergelenke und des Brustkorbs, sowie eine angeborene feine Hornhauttrübung. Der histologische Befund des Gehirns (Prof. *Spielmeyer*) nach dem Tode des Kindes mit 7 Jahren kam völlig unerwartet. Die inneren Organe und die Lymphdrüsen wurden leider in allen 3 Fällen nicht histologisch untersucht, klinisch aber fanden sich stets vergrößerte Drüsen, bei Georg K. auch ein derber Milz- und Lebertumor.

Das letzte Beispiel zeigt, wie wenig charakteristisch die f. a. I. verlaufen kann. Jede Familie, jeder Fall habe seine eigene Note, sagt *Bielschowsky* mit Recht. Amaurose — normale Sehfähigkeit, Taubheit — Hyperakusis, lähmungsartige Hypotonien — Hypertonien, vollständige Idiotie bis zur Enthirnungsstarre — mäßiger Schwachsinn (Fall Georg K., Spätfall von *Kufs*), alles kommt bei der f. a. I. vor, der zusammenhaltende Befund ist das typische Zellbild des Gehirns. Die *Klinik* der Fälle von *N.-P.*scher Erkrankung kann also unter keinen Umständen *gegen* die Zusammengehörigkeit beider Erkrankungen ausgespielt werden, vielmehr läßt sie sich ohne weiteres in den weiten Raum der f. a. I. einreihen. *Ein* gemeinsames Symptom nur haben alle Fälle von f. a. I. sowie von *N.-P.*, das auf die Fett- und Lipoidstoffwechselstörung hinweist, das wiederum diagnostisch aber nicht wertvoll ist: die hochgradige Abmagerung, die Entblößung des Unterhautzellgewebes von allem Fettpolster, wie sie die Beschreiber beider Krankheiten stets betonen, lange bevor etwas über ihren Zusammenhang bekannt gewesen ist. Daß beide Krankheiten einem noch größeren Kreis von heredo-degenerativen Krankheitszuständen angehören, steht hier nicht zur Diskussion, erscheint uns aber sehr wahrscheinlich; dafür sprechen die mannigfachen „Kombinationen" mit Retinitis pigmentosa, familiärer Maculadegeneration mit oder ohne Demenz *(Kufs)*, angeborener Hornhauttrübung *(Cacchione, Villani)*, Taubstummheit *(Müller)* und Knochenveränderungen *(Zierl)*.

Nun zu den sog. „reinen" Fällen von *N.-P.* und f. a. I. Reine Fälle von *N.-P.*scher Erkrankung sind in den letzten Jahren, seit man auf die Kombination achtet, überhaupt nicht mehr beschrieben worden. Bei den Fällen der f. a. I. ist es beinahe ebenso, nur *Santha* aus der *Schaffer*schen Schule hat drei Fälle mitgeteilt, die aber von *Scheidegger* in

Baumanns Arbeit als beweisend abgelehnt werden. Auf der anderen Seite aber mehren sich die Mitteilungen von familiär-amaurotischen Fällen, bei denen bei genauem histologischen Studium Lipoideinlagerungen und Schaumzellen in der Peripherie gefunden wurden. *Sjövall* findet sie in allen seinen untersuchten 21 Fällen. *Kufs* bei seinem Spätfall; allerdings ist das histologische Bild, wie mir scheint, doch different von den typischen *N.-P.*-Fällen; es fanden sich einige wenige, typische Schaumzellen in den Lymphknoten, sonst in der Hauptsache nur freies Lipoid, in den Nieren z. B. „ganz in der Art wie *Hamburgers* Fall", den *Kufs* persönlich vergleichen konnte. Ferner berichten *Schob* und *Marinesco* von einschlägigen Fällen.

Den Schlußstein der Beweisführung, daß es sich bei der f. a. I. und der *N.-P.*schen Krankheit um zwei verschiedene Phänotypen eines Genotypus handelt, bildet der Nachweis, daß beide Krankheitsbilder aus ein und demselben Erbkreis stammen. Darauf ist bisher viel zu wenig geachtet worden. *Ludo van Bogaert* bildet den Stammbaum einer Familie ab, in der f. a. I. gesichert in zwei Generationen multipel vorkommt, während ein Mädchen, die Schwester und Base eines an f. a. I. Erkrankten, an einem typischen *N.-P.* stirbt. Alle Fälle sind autoptisch gesichert. Wir waren leider bei der Erforschung der Ahnentafel unseres Sebastian W. und der uns sonst bekannten familiär-amaurotischen Familien nicht so glücklich. Immerhin stammt die Familie W. und die Familie des Georg K. aus dem gleichen sehr engen Bezirk Oberbayerns. Doch dürfte die Familie Mi. *van Bogaerts* schon Beweis genug sein.

Es handelt sich also bei den beiden Krankheiten mit Sicherheit um die gleiche Art der Entstehung, die, aus was für Gründen auch immer, heterophän einmal mehr die Zellen eines, manchmal mehr der andern Organe befällt und manchmal schnell, manchmal langsam zum Tode führt.

Pathogenese.

Die bekannte Vorstellung *Picks* vom Wesen der Krankheit als einer primären Stoffwechselstörung mit Überladung des Blutes an Lipoidsubstanz kann wohl durch *Baumann* als widerlegt gelten. Nach *Pick* bestünde zwischen Morbus *Gaucher* und *N.-P.*scher Erkrankung nur ein quantitativer Unterschied. Von einem *wesentlich* erhöhten Cholesterin- und Lipoidspiegel kann bei Berücksichtigung der Methode in den bisher bekannten Fällen mit Ausnahme des Falles *Hamburgers* jedenfalls nicht die Rede sein. In unserem Falle ist der Cholesterinspiegel mit 108 und 80 mg-% sogar außerordentlich nieder. Die späterhin von uns fast ausschließlich angewandte gravimetrische Bestimmungsmethode stimmt im Bereich von 100—150 mg-% fast völlig mit der colorimetrischen Methode überein. Es fragt sich sehr, ob dem Cholesterinspiegel im Blute

des Morbus *N.-P.* überhaupt eine sehr große Bedeutung beigemessen werden soll. Schon physiologischerweise schwanken die Werte in weiten Grenzen; hohe Werte lassen sich unter Umständen zwanglos als Transporthypercholesterinämien erklären. Andererseits führen außerordentlich hohe Lipämien und Cholesterinämien (Diabetes, Nephrose) zu nur unwesentlichen Speicherungen. Die schwierige Bestimmung der Phosphatide im Blut wurde nur bei 4 Fällen *(Baumann, Bermann, Freudenberg)* durchgeführt und ergab einmal Erhöhung und einmal Erniedrigung der Werte, jedenfalls keine eindrucksvolle Steigerung, wie man sie nach *Picks* Theorie erwarten sollte. Schließlich ließ es sich nicht beweisen, daß *erst* die physiologischen Speicher, nämlich Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark und *dann* nach deren Überfüllung die übrigen Organe speicherten. In unserem Fall z. B. sind Knochenmark und Lymphdrüsen auffallend wenig befallen im Vergleich zu der ungeheuren Speicherung in den Lungen.

Im Gegensatz zu dieser Theorie der gewissermaßen humoralen Lipoidstoffwechselstörungen steht die Lehre von der *cellulären Dysfunktion* als Ursache der Erkrankung. *Kraus, Schittenhelm*, weniger distinkt und mit einigen Zugeständnissen an *Picks* Theorie sind *Epstein, Knox, Wahl* und *Schmeißer* vor allem aber *Baumann* ihre Vertreter. *Sobotka* nimmt eine Dysfunktion der befallenen Zellen an, in welchen die Esterasen fehlen sollen, doch wurde diese Theorie jüngst durch *Freudenberg* widerlegt. Als der eifrigste Verfechter der Theorie der cellulären Dysfunktion weist *Baumann* darauf hin, daß sich im Gehirn und in der Milz ein und desselben Falles zwei verschiedene Sphingomyeline, wie *Klenk* zeigen konnte, fanden, welcher Befund sich unmöglich mit einer Aufladung der Organe vom Blut her in Einklang bringen lasse. Die Theorie der cellulären Dysfunktion wird, wie auch wir glauben, den verschiedenartigen Befunden bei der *N.-P.*schen Erkrankung völlig gerecht. Die Zellen arbeiten aber nicht nur fehlerhaft und gesteigert in Bezug auf die Lipoidproduktion, auch die normale Arbeit scheint erhöht. Das nähere Studium über die Art der Anämie bei der Erkrankung, welche sich in allen bisher mitgeteilten Fällen fand, zeitigte nämlich das überraschende Ergebnis, daß die Anämie nicht als aregeneratorische, bedingt durch die Einengung des blutbildenden Parenchyms im Knochenmark, erklärt werden kann. Überraschenderweise stiegen mit Zunahme der Anämie ganz gleichmäßig die Vitalgranulierten bis auf 16‰ an. *Freudenberg* findet in einem späten Stadium sogar 78‰! Eine Blutfarbstoffbilanz, die wir mit Hilfe der Urobilinogenbestimmung im Stuhl durchführten, erhärtete die Annahme, daß es sich nicht um eine Anämie infolge verminderter Neubildung, sondern infolge vermehrten Blutabbaus handeln müsse.

In einem 9tägigen Zeitraum fanden wir nach der *Terwen*schen Methode mittels Stufenphotometer als Tagesmenge 17,8 mg Urobilinogen im Stuhl des Patienten,

was 19,25 mg abgebauten Hämatins entspricht. Unter Zugrundelegung der Gesamtblutmenge mit rund 400 ccm (Blutmengenbestimmung bei *Lucas* und *Dearing, Seckel,* sowie *Oerum* und *Hirschfeld-Hittmair*) ergibt sich demnach ein Blutumbau in 60 Tagen, während dieser normal in 140 Tagen *(Terwen)* vor sich geht (Blutmauserungsindex = 2,3).

Man muß wohl, was zwar nicht unwidersprochen geblieben ist, die Milz als verantwortliches Organ für den Blutabbau ansehen, wobei dahingestellt bleiben mag, ob die Milz die roten Blutkörperchen für den Untergang nur vorbereitet oder selbst zerstört *(Lubarsch, Bürger, Lauda, Morawitz)*. Die Milz ist aber auch gerade jenes Organ, welches bei der *N.-P.*schen Krankheit am meisten Lipoid aufstapelt und oft auch große Mengen hämatogenen Pigments speichert (Fälle von *Pick*); vermehrte Tätigkeit also auf jedem Gebiete, *Dys-* und *Hyperfunktion*. Wenn auch die Arbeit des Knochenmarkes hinter den gesteigerten Ansprüchen des Blutersatzes zurückbleibt, so befindet es sich doch in lebhafter Tätigkeit, auch im histologischen Bild zeigen sich zwischen den Lipoidmassen Zellen in regster Neubildung. Es soll mit diesen beiden Organbeispielen nur gezeigt werden, daß von einem Ersticken der normalen Tätigkeit der Zelle durch *passive* Einlagerung keine Rede sein kann, vielmehr ist es die Zelle selbst, die, wenn man so sagen will, sich zu Tode arbeitet, normale Funktion leistend und gleichzeitig einen fremden Stoff bildend, den sie nicht mehr los werden kann. Zwar versucht der Organismus durch vermehrte Ausscheidung sich der ungeheuren Lipoidansammlung zu entledigen, wie die stark negative Cholesterinbilanz *Baumanns* zeigt, doch hält sie mit der Mehrbildung nicht Schritt. Bei den andern Organen läßt sich die erhöhte normale Tätigkeit neben der pathologischen nicht immer nachweisen, aber auch der für einen erhöhten Blutumsatz auffallend niedrige Blutbilirubinspiegel von 0,15 mg-% ist ein Hinweis darauf, daß auch die Leberzelle sich in erhöhter Tätigkeit befindet, indem sie mehr Gallenfarbstoff als normal aus dem Blute abfängt und in die Gallenwege sezerniert. Auch fand sich bei den üblichen Leberfunktionsprüfungen nicht die erwartete massive Leber„schädigung" *(Hamburger, Baumann, Freudenberg)*. Im Gehirn finden sich histologische Zellbilder (Kernauflagerungen), die von *Spatz* als Zeichen eines besonders starken Stoffwechsels gedeutet werden. In dem einzigen Fall von *N.-P.*scher Krankheit, wo auf den Grundumsatz geachtet worden war, fand sich bedeutende Erhöhung *(Baumann)*.

Dahingestellt muß vorderhand die Frage bleiben, ob die Lipoideinlagerungen ein Produkt normaler intermediärer Vorgänge darstellt, die an einer Stelle unterbrochen sind, oder ob die Lipoidproduktion einer völlig abwegigen Leistung der Zelle entspricht. Um diese Frage zu entscheiden, sind wir heute noch zu wenig mit dem methodisch so sehr schwer faßbaren normalen Lipoidstoffwechsel vertraut.

Morbus *Gaucher*.

O. Ullrich beschrieb 1933 einen Fall H. O. von Morbus *Gaucher* unter dem Titel „Splenektomiefolgen beim Morbus *Gaucher*", welcher in chemischer Richtung durch die Aufarbeitung der Milz von *H. Mai* untersucht worden war. Wir konnten das Schicksal des Pat. weiter verfolgen und sind nun auch in der Lage, über den letzten Akt, die Sektion, zu berichten.

Der Junge war 1930 im Alter von nicht ganz 3 Jahren erstmals mit riesiger Milz und Leber, Anämie und thrombopenischer Purpura in unserer Klinik aufgenommen worden, wo auch die Splenektomie wegen kaum stillbaren Nasenblutens und erheblicher Dyspnoe aus vitaler Indikation durchgeführt worden war. Schlagartig war die Thrombocytenzahl danach in die Höhe geschnellt und auch die Anämie hatte sich im Verlaufe von 4 Wochen wieder weitgehend zurückgebildet. Vor der Operation hatte die Speicherung, wenigstens röntgenologisch, in den Knochen noch nicht Platz gegriffen, bald danach setzte sie klinisch aber in Form von Gliederschmerzen und vorübergehenden Gelenkschwellungen und später auch im Röntgenbild nachweisbar ein. Das Kind gedieh nur sehr langsam, war viel bettlägerig und konnte kaum außer Haus gehen. Schon 2 Jahre nach der Operation begann sich sehr allmählich die Anämie wieder einzustellen, und wenig später treten auch die bekannten Flecken an der Haut nach Traumen auf. Das Kind magerte mehr und mehr ab, während der Bauchumfang immer groß blieb. Die Leber reichte im Alter des Kindes von $8^1/_2$ Jahren schließlich bis zum Becken und füllte den ganzen Leib aus. Die äußeren Drüsen entwickelten sich bis zur Größe kleiner Kastanien. Die Wirbelsäule war in ihrem Brustteil sehr klopfempfindlich geworden und es hatte sich eine Kyphoskoliose ausgebildet, während an den übrigen Knochen nichts Auffälliges festzustellen war. — Dem Aussehen der fast weißen Konjunktiven um diese Zeit entspricht das Blutbild: Hb. 18%, Rote 0,62 Mill. (!), F. I. 1,2, Weiße 18500 (Stab. 2, Segm. 40, Eos. 0,3, Mono. 2,3, Lympho. 56,3), Plättchen 75000, 2% Normoblasten (auf das weiße System berechnet) und 35‰ Vitalgranulierte. Blutkörperchenresistenz normal (0,45 NaCl).

Am 5. 10. 36 erkrankt das Kind akut an heftigen Kreuzschmerzen und einem vorübergehenden Ileus, der in einem Landkrankenhaus mit internen Mitteln überwunden werden kann, wenig später unter Nackensteifigkeit und anderen meningealen Zeichen und kommt im Alter von fast 9 Jahren am 29. 10. 36 ad exitum.

Die Sektion (Friedhofsektion), welche freundlicherweise von Dr. *Höra* durchgeführt wird, ergibt den typischen Befund eines Morbus *Gaucher*. Mindestens $^7/_8$ des normalerweise sichtbaren Bauchraumes sind von der riesig vergrößerten Leber eingenommen. Die Milz fehlt. In der Unterfläche des großen Netzes sitzt eine etwa apfelgroße, braunrote, ziemlich derbe Kugel, die mehrfach mit der Umgebung verwachsen ist. In der rechten Brusthöhle findet sich ein Totalempyem mit rahmigem Eiter, während die Lunge selbst ohne Verdichtungen ist. Linke Lunge und Pleura sowie Herz o. B. Die inneren Mediastinal- und Mesenterialdrüsen sind stark, etwa auf das Doppelte der Norm vergrößert, während die äußeren Lymphknoten normal erscheinen. Auf dem Schnitt der Leber lassen sich intensiv gelblich gefärbte runde Herde erkennen, die sich, ohne je die Kontur der Oberfläche zu verändern, gleichmäßig in allen Leberpartien finden. Gallenwege und Pfortader ohne Besonderheiten. Die im großen Netz vorgefundene Kugel entleert nach Durchschneiden der derben Kapsel graue, bröckelige Massen, eine Milzstruktur ist zum mindesten makroskopisch nicht zu erkennen. Die Nebennieren sind von üblicher Größe und Beschaffenheit. Nieren, Genitale und Venensystem o. B.

Der 6. Brustwirbel erweist sich beim Einsägen auf die Wirbelsäule total zerstört und zusammengesintert, an seiner Stelle finden sich einige bindegewebige Granulationen, die einen sehr deutlichen Zusammenhang mit dem rechtsseitigen Empyem erkennen lassen. Auch andere Brustwirbel zeichnen sich durch geringe Dichte der Spongiosa aus. Die Gehirnsektion wird verweigert.

Histologisch findet sich der erwartete Befund: Leber: In dem hochgradig schaumzellig umgewandelten Organ sind nur noch kleine Inseln normalen Parenchyms zu finden; nicht nur das Bindegewebe der *Glisson*schen Dreiecke ist in große, blasige, wabige Zellen umgewandelt, sondern der gleiche Vorgang verwandelt auch die normalerweise nicht sehr stark ausgebildete Adventitia der Vv. centrales in breite lipoidzellige Stränge. Fast alle *Kupffer*schen Sternzellen sind ebenfalls schaumig verändert. Auch in den eigentlichen Leberzellen ist meist eine wabige Auflockerung der Struktur zu erkennen. Dort, wo große knotenförmige Anhäufungen von Lipoidzellen auftreten, kommt es häufig zu ausgedehnten Nekrosen: Es fehlt hier die Kernfärbung, und der ehemalige Aufbau des Gewebes ist nur noch an einigen erhaltenen kollagenen Fasern zu erkennen. Frische entzündliche Prozesse fehlen. Die äußeren — supra- und infraclaviculären — Lymphdrüsen zeigen hochgradige Umwandlung besonders der Reticulumzellen, geringer der Endothelien in *Gaucher*-Zellen, eine Lymphopoese fehlt fast vollständig. In den inneren — Mediastinaldrüsen — ist die Lipoidspeicherung nur gering; die Reticulumzellen vermehren sich stark — sog. Reticulose. Die Mesenterialdrüsen sind hingegen wieder mit Lipoid vollgepfropft, stellenweise finden sich Nekrosen, Lymphopoese ist nirgends zu erkennen. — Das Knochenmark wurde vom Femur und mehreren Wirbeln untersucht. Das Mark der Wirbel ist ganz besonders stark von *Gaucher*-Zellnestern durchsetzt, blutbildendes Gewebe findet sich nur in kleinen Resten. Auch hier ist es zu ausgedehnten Nekrosen nicht nur des schaumzelligen Gewebes, sondern auch der Spongiosabälkchen gekommen, wie sich in einigen Wirbelkörpern nachweisen läßt. Es fehlen jegliche entzündliche Veränderungen, und somit ist die festgestellte Wirbelfraktur wohl nur auf die Knochennekrose zurückzuführen. Das Knochenmark des Femurs zeigt ebenfalls die typische Umwandlung in *Gaucher*-Zellen bis auf herdförmige Reste von blutbildendem Gewebe. Stellenweise treten im *Gaucher*-Gewebe kollagene Fasern auf. Nekrosen sind hier nicht festzustellen. Nebenmilz: Fast das gesamte Organ ist nekrotisch, nur einige aus *Gaucher*-Zellen bestehende Stränge, die offenbar größeren Trabekeln entsprechen, sind erhalten. Die weiten nekrotischen Partien bestehen aus einer nahezu homogenen, sich kaum färbenden Substanz, in der sich nadelförmige Hohlräume, infolge der Alkoholbehandlung jetzt als Negative dargestellte Krystalle erkennen lassen. In der Nähe der Fettnadeln ist es teilweise zu herdförmigen Verkalkungen gekommen. — Die Lunge ist frei von schaumzelligem Gewebe, auch die intrapulmonalen Lymphfollikel sind unverändert. Die Nieren stellen sich völlig normal dar.

Man kann der Operation des Kindes einen Erfolg nicht absprechen, denn das Leben des Pat. wurde so um volle 6 Jahre verlängert. Aber unter welchen Aufopferungen von seiten der Familie, deren Leben sich nur um die behütete Existenz des Kindes drehte! — Wenn man heute *Ullrichs* Frage nach den Licht- und Schattenseiten einer Splenektomie beantworten will, so ist man versucht, zu sagen: sie hat objektiv betrachtet *nur* Schattenseiten, denn sie ist nur imstande, ein lebensunwertes Leben zu verlängern. Der Ausgang aller im Kindesalter operierten Fälle ist nach kurzer Zeit oder wenigen Jahren der Tod — auf diese oder jene Weise. Die letzte Todesursache ist bei unserem Falle immerhin interessant. Nach der Milzexstirpation hatte die Lipoideinlagerung vor allem das

Knochensystem ergriffen, klinisch charakterisiert durch ziehende Knochenschmerzen und Gelenkergüsse. Die Knochenstruktur war weitgehend zerstört worden und schließlich war es zum Zusammenbruch des 6. Brustwirbels gekommen. Der nekrotische Gewebsbrei wurde in die Umgebung gedrückt und fand seinen Weg in die Pleura, wo er sich infolge der geringen Widerstandskraft des Kindes sekundär infizierte. Dieser Pleuritis erlag das Kind schließlich. Das gesamte Knochensystem ist in seltener Intensität von dem *Gaucher*schen Zellprozeß befallen, wie röntgenologisch und histologisch festgestellt wurde. Überall (auch in den Punktionsergebnissen von Sternum, Tibia und Fußwurzelknochen) finden sich ähnliche Verhältnisse: massenhaft *Gaucher*-Gewebe, nirgends Fettmark, dazwischen aber immer reges blutbildendes Gewebe (im Blut noch ante finem 35‰ Vitalgranulierte!). Verstreut finden sich auch immer wieder dazwischen blande Nekrosen. Am meisten nekrotisch verändert aber ist die harte Lipoidkugel im Gekröse, die Nebenmilz, die bei der Operation 6 Jahre vorher absichtlich in situ gelassen worden war. Das elektive Befallensein der Organe des Reticulo-Endothelial-Systems (RES.) beweist sich auch in unserem Falle.

Als klinisch und für die Pathogenese wichtig interessiert die Anämie. Wenn auch keine Blutfarbstoffbilanz angestellt werden konnte, so beweisen die 35‰ Vitalgranulierten bei gleichbleibender Anämie wie auch der prompte Erfolg der Splenektomie doch, daß es sich nicht um eine aregeneratorische Anämie handeln kann; erst als später — wie gewöhnlich nach Entfernung des Organs — die Milzfunktion vom übrigen RES. übernommen wurde, kam es zur neuerlichen Anämie. Es kann zwar nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden, daß die neugebildeten Erythrocyten minderwertig und so einem frühen Untergang geweiht sind, doch ist die Resistenz normal (siehe auch *Lippmann*). Es liegen die Verhältnisse hier also gleich wie bei der *N.-P.*-schen Erkrankung. Eine Hyperfunktion der befallenen Organe scheint uns mit *Pick* sehr wahrscheinlich. Die Leukocytopoese ist ebenfalls nicht gestört. In den zahlreichen Blutausstrichen konnten *Gaucher*-Zellen nie gefunden werden, auch von anderen Autoren wurden sie vermißt. An pathologischen Formen fanden sich nur vereinzelte Metamyelocyten und sehr selten basophile Reticulumzellen. — Bemerkenswert ist der ganz auffallend niedere Cholesterinspiegel im Leichenblut 14 Stunden p. mort. mit 80 mg-% Gesamt- und 18,5 mg-% freiem Cholesterin bei mehrmaliger gravimetrischer Bestimmung; auch *Mai* hatte schon niedrige Werte gefunden.

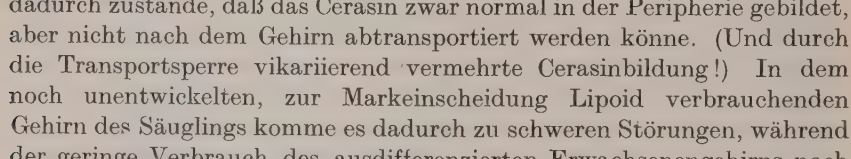
Die Familiarität des *M. Gaucher* zeigt sich auch in unserer Familie: das 1. Kind der Eltern starb unter der Diagnose „Jaksch-Hayem" mit starker Milz- und Leberschwellung. Unter der noch lebenden Verwandtschaft und Ascendenz wurde eine ähnliche Krankheit nicht

festgestellt, doch sind von *Anderson* und *Woringer* Familien mitgeteilt worden, die den reinen recessiven Erbgang wahrscheinlich machen.

Die chemische Untersuchung der *Gaucher*-Organe ergab bei allen Untersuchern wie auch in unserm Fall *(Mai)* ein ziemlich einheitliches Resultat: die gespeicherte Substanz besteht aus Cerasin, einem Cerebrosid, während der Sterin- und Phosphatidgehalt im Vergleich zur Normalmilz verringert ist. (Aus der Reihe fällt nur eine Mitteilung *Nagaos.*) Als die Muttersubstanz der Cerebroside werden die Ceramine und unter diesen beim Menschen allein das Lignocerylsphingosin angesehen *(Thannhauser, Fränkel* und *Bielschowsky)*, das in den reticulumreichen Organen sich nachweisen läßt. Durch Verätherung mit Galaktose entsteht Cerasin und die übrigen Cerebroside, von denen aber einzig und allein Cerasin in der Peripherie, nämlich in der Milz, dem reticulumreichsten Organ, gefunden wurde *(Tropp)*. Die übrigen Cerebroside unterscheiden sich nur durch ihre Fettsäuren, die aber alle der C_{24}-Reihe angehören *(Klenk)* und werden im Zentralnervensystem (ZNS.), niemals aber in der Peripherie gefunden. Es ist also anzunehmen, daß sie aus dem im Reticuloendothel entstandenen Cerasin *im Gehirn* synthetisiert werden. Es liegt auf der Hand, daß zwischen der intermediären Umwandlung des Cerasins und dem elektiven Befallensein der reticuloendothelialen Organe beim *M. Gaucher* Beziehungen bestehen müssen. Einen Schritt weiter ging *Tropp*.

In der Literatur besonders des Auslandes wird klinisch vom „normalen" *Gaucher* der Säuglings-*Gaucher* abgetrennt, der sich vor allem durch zentralnervöse Erscheinungen und überstürzten Verlauf von den übrigen Fällen unterscheidet. Man findet neben der Splenohepatomegalie geistige Rückständigkeit bis zur Idiotie, Katatonie, Opisthotonus, Hypertonie mit Pyramidenzeichen und stets Motilitätsstörungen der Augen, während Anämie, Hämosiderosis und pathologisch-anatomisch Nekrosen fehlen. Dabei ist die *Elektivität* der *Gaucher*-Zellenbefunde auf die 4 bekannten Organe vollständig *erhalten*, im Gehirn findet sich „progressive corticale Atrophie" *(Oberling* und *Woringer, Nordmann, Raimond, Meyer, Frick* und *Friedrich, Macera* und *Brian)*.

Tropp glaubt nun, die verhängnisvolle Lipoidanhäufung komme dadurch zustande, daß das Cerasin zwar normal in der Peripherie gebildet, aber nicht nach dem Gehirn abtransportiert werden könne. (Und durch die Transportsperre vikariierend vermehrte Cerasinbildung!) In dem noch unentwickelten, zur Markeinscheidung Lipoid verbrauchenden Gehirn des Säuglings komme es dadurch zu schweren Störungen, während der geringe Verbrauch des ausdifferenzierten Erwachsenengehirns noch ausreichend gedeckt werden könne.



Morbus *Hand-Schüller-Christian.*

Wenn wir uns als letztes mit der *Hand-Schüller-Christian*schen Krankheit *(H.-Sch.-Chr.)* befassen, müssen wir noch einmal kurz die Frage der Einteilung und Zusammengehörigkeit der cholesterinigen Lipoidosen aufrollen. Vielfach wird die *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit in eine Reihe mit den übrigen Xanthomatosen gestellt, von denen heute eine größere Anzahl recht verschiedener Krankheitsbilder durch *Urbach*, *Bürger* u. a. beschrieben ist, die aber dem Pädiater größtenteils unbekannt sind. Verschiedene dieser Krankheitsformen lagern Cholesterin *extracellulär*, sind also schon dadurch grundsätzlich von der *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit unterschieden. In einem komplizierten Schema der Lipoidosen, das in seiner Gesamtheit hier nicht diskutiert werden soll, faßt *Urbach* in einer Untergruppe „Xanthelasmatosen" vom isolierten Xanthelasma bis zu den allgemeinen Xanthomatosen mit exzessiv hohen Cholesterinwerten im Blute alles zusammen, was Cholesterin intracellulär speichert, ohne autonomes Wachstum zu zeigen. Auch die *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit wird zu dieser Gruppe gerechnet, wahrscheinlich aber zu Unrecht. Denn für die *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit ist in erster Linie ein *Granulationsgewebe* in typischer Anordnung charakteristisch, das z. B. beim isolierten Xanthelasma fehlt, und eine so offensichtlich primäre Stoffwechselstörung, wie sie von *Thannhauser* bzw. *Schönheimer* und erst jüngst wieder von *Bürger, Schade* und *Landers* bei Fällen von allgemeiner Xanthomatose aufgedeckt wurde, besteht bei der *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit jedenfalls nicht, wie noch später näher auszuführen sein wird. Aus dieser Not der Unterscheidung heraus hat *Henschen* sich zu einer rein klinischen Einteilung entschlossen, als deren Fundament die von den ersten Autoren beschriebene klassische Symptomentrias steht: Landkartenschädel, Exophthalmus, Diabetes insipidus; von ihr aus ergeben sich dann weitere Variationen.

Die Literatur über die allgemeinen Xanthomatosen und über die *H.-Sch.-Chr.*-Krankheit nimmt einen recht breiten Raum der letzten Jahre ein. Vor allem sind die rein kasuistischen Mitteilungen des Auslandes stark vertreten, da der Krankheit der Nimbus der großen Seltenheit anhaftet, doch geht schon aus der Tatsache, daß unsere Klinik allein 5 Fälle in den letzten Jahren beobachtete, hervor, daß es sich um eine durchaus nicht sehr seltene, für den Kinderarzt sogar recht wichtige Krankheit handelt. In der Literatur sind etwa 130—140 Fälle bekannt. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, den ganzen Fragenkomplex der Krankheit aufzurollen — hierüber orientieren die Arbeiten von *Chester, Chiari, Henschen, Natali* und *Bürger* —, sondern es soll nur zu einigen wenigen Fragen Stellung genommen werden.

Zunächst die abgekürzten Daten von drei „typischen" Fällen.

Fall 1. Cäcilie W. Familiär: Nichts Ähnliches bekannt. Erste Krankheitserscheinungen mit 13 Monaten: Teigige Schwellung hinter dem linken Ohr.

2 Monate später Polydipsie und Polyurie. Aufnahme mit 17 Monaten: Sehr unruhiges, abgemagertes, ausgetrocknetes Kind, trinkt täglich bis 3 Liter Tee. Kein Exophthalmus. Schädel: Unregelmäßig begrenzter, kleinhandtellergroßer Knochendefekt hinter dem linken Ohr; hinter der Ohrmuschel heilende Incisionswunde (die Vorwölbung war draußen für einen subperiostalen Absceß gehalten worden). Entsprechend der Röntgenbefund: Landkartenartige Aufhellung mit vielen Buchten im Os parietale und occipitale, die noch deutliche Naht überschreitend. Keine weiteren Herde. Übrige Knochen klinisch wie röntgenologisch frei. Normale Dentition. — Kopfhaut seborrhoisch schilfernd, am Rücken ziemlich dicht stehende, am Bauch vereinzelte punktförmige, braunrote, sehr derbe Papelchen, die etwas schuppen und gegen Schluß der Krankheit mit deutlichen Petechien kombiniert sind. — Keine Drüsenschwellungen, Milz und Leber nicht vergrößert. Lunge frei. Neurologisch: Auffallende Nackensteifigkeit, positiver Kernig, dabei kein Dermographismus. Gegen Schluß Krämpfe. Liquor normal, Gesamtcholesterin 0,7 mg-% (das 2—3fache der Norm), Phosphatide 1 mg-% (= normal). — Sekundäre Erkrankung: Ständig hohes Fieber, Pyurie. — Blutbild: Linksverschiebung, keine Anämie. Blutchemie: nicht gemacht. — Ausgang: moribund nach 10 Tagen Klinikaufenthalt entlassen.

Fall 2. Daniela H. Familiär: nichts Ähnliches, keine Hauterkrankungen. Eltern im 3. Grade verwandt. Erste Krankheitserscheinungen mit $2^3/_4$ Jahren: Schwellung über dem linken Ohr. Kurze Zeit später Ohrenlaufen beiderseits. Aufnahme mit $3^{10}/_{12}$ Jahren: kräftiges, normal großes Landkind. Kein vermehrtes Flüssigkeitsbedürfnis. Kein Exophthalmus. Schädel: Über dem linken Ohr kinderfaustgroßer, weicher, nicht schmerzhafter Tumor mit zackig begrenztem Knochenwall, nicht pulsierend. Knochendefekt röntgenologisch entsprechend, typische landkartenartige Form. Übriges Skelet klinisch wie röntgenologisch o. B. Gute, feste Zähne. — Kopfhaut hartnäckig seborrhoisch, sonst Haut frei von Exanthemen. — Drüsen: keine allgemeine Schwellung. Leber und Milz nicht vergrößert; Pulmo frei. — Neurologisch: keine Besonderheiten. — Sekundäre Erkrankung: Beiderseits Otitis externa, Trommelfelle normal. Kein Zusammenhang mit dem Tumor. Kein Fieber, außer vorübergehend während Morbillen. — Blutbild: nichts Besonderes. Blutchemie: Gesamtcholesterin im Serum 190—200 mg-%, freies Cholesterin 80 mg-% (colorimetrisch), Esterverhältnis (freies Cholesterin: Cholesterinfettsäureestern) 1:2,5. — Ausgang: Nach Bestrahlung des Schädels langsame Zuheilung des Defektes, nach 2 Jahren laut schriftlichen Berichts gesund.

Fall 3. (Vorgestellt von Dr. *Wiskott* in der Kinderärztlichen Gesellschaft München 2. 4. 36): Heinz H. Familiär: Gesunde Geschwister, keine Hauterkrankungen in der Familie. — Erste Krankheitserscheinungen mit etwa 2 Jahren: harte, haselnußgroße Schwellung am Unterkiefer rechts, die mit dem scharfen Löffel entfernt wurde. Heilung p. p. Mit $2^1/_2$ Jahren hält sich das Kind oft den Kopf, als ob es Schmerzen habe. 2—3 Monate vor Aufnahme: starker Durst, trinkt bis 3 Liter täglich, Vorstehen des linken Auges. Ohrenlaufen beiderseits. Aufnahme im Alter von $2^{11}/_{12}$ Jahren: Mäßiger Allgemeinzustand, 3 cm zu klein, Gewicht eines 2jährigen. Zur Zeit keine Polydipsie und Polyurie. Starker Exophthalmus beiderseits, links mehr als rechts. Schädel: dem Röntgenbild entsprechende Lücken. Kirschkerngroße Vorwölbung am rechten Unterkieferwinkel tastbar. Eine ebensolche, harte, nicht verschiebliche Vorwölbung findet sich am unteren Rand des Brustbeins. Trichterbrust. Röntgenologisch: Buchtige Aufhellung am Os occipitale rechts bis in die Nähe des Foramen magnum, ähnliche, aber weniger distinkte Aufhellung in Fünfmarkstückgröße am rechten Stirnbein über der Stirnhöhle ohne sicheren Zusammenhang mit derselben. Erbsengroße cystenartige Aufhellungen im Unterkiefer. Sternum nicht photographiert. Übriges Skeletsystem röntgenologisch nicht zu beanstanden. In der Hypophysenlehne erbsengroßer Defekt, so daß dieselbe wie angefressen aussieht. Zähne teilweise ausgefallen. — Haut: Starke hart-

näckige Kopfseborrhöe, über der linken Schläfe einige stecknadelkopfgroße gelbe Knötchen, Xanthelasma über dem rechten Augenlid. — Drüsen: keine Anschwellungen. Leberrand in Nabelhöhe, hart. Milz nicht zu tasten. Pulmo: auskultatorisch und perkutorisch o. B., röntgenologisch aber ein Bild ähnlich einer miliaren Pneumonie. Beiderseits pleuritischer Randstreifen, rechts auch deutliches kleines Interlobärexsudat. — Neurologisch: o. B. Sehnenreflex sehr lebhaft. PSR. auch von der Tibiakante auslösbar. — Sekundäre Erkrankung: Gegen Schluß des Aufenthaltes pneumonisches Allgemeinbild mit hohem Fieber. — Blutbild: normal. Mikro-Meinicke negativ. Tuberkulinhautprobe positiv. Blutchemie: Gesamtcholesterin im Serum gravimetr. 188 mg-%, Ester 110 mg-%, Esterverhältnis 1:1,7. (Colorimetrisch ein andermal 206 und 120 mg-%.) Neutralfett 100 mg-% (Methode *Bürger*). Cholesterinbilanz: stark positiv. — Ausgang: Röntgenbestrahlung des Schädels. Fettarme vegetabilische Kost. Exitus im Heimatdorf kurz nach der gegen Revers erfolgten Entlassung.

Fall 4 zeichnet sich klinisch durch bemerkenswerte, bisher kaum bekannte neurologische Eigenheiten aus:

Fall 4. Paul K. Familiarität: Nichts Ähnliches. Erste Erscheinungen mit $2^1/_4$ Jahren: Abmagerung, großer Durst (bis 8 Liter), Bauchschmerzen, Wachstumsstillstand. Erste Aufnahme mit 3 Jahren: Diabetes insipidus, fünfmarkstückgroßer Knochendefekt am Os parietale dextr., Sella o. B. Geringer Exophthalmus rechts. Zähne o. B. — Leichte Drüsenschwellungen, besonders inguinal. Leber 2 Querfinger —, Milz eben tastbar. Pulmo o. B. — Neurologisch: Hypertonie der unteren Extremitäten, mechanische Übererregbarkeit der Muskulatur. — Auf Hypophysenextrakt normales Flüssigkeitsbedürfnis. Zuhause wird alsbald diese Therapie unterlassen; Kind trinkt darauf Tag und Nacht, aus jeder Pfütze. Vom Alter von 6 Jahren an verschwindet die Polydipsie von selbst. Gleichzeitig entstehen aber Gangstörungen und Unsicherheit beim Greifen. Zweite Aufnahme mit $11^1/_4$ Jahren: Zwergwuchs (Größe eines 4jährigen) bei fast normaler Schädelgröße, schmächtige Glieder, dicker Leib mit fettreichen Bauchdecken. Kein ausgesprochener Hypogenitalismus. Diabetes insipidus mit täglicher Urinausscheidung von 3 Liter, Exophthalmus links, kein Lückenschädel. Unter- und Oberkiefer sehr höckerig, Oberschenkel druckempfindlich. Röntgenologisch: Steil gestelltes, stark verlängertes Dorsum sellae, Abrundung der Proc. clinoidei. Diffuse über fünfmarkstückgroße Aufhellung über dem Os parietale rechts. Cystische Aufhellungen im rechten Unterkiefer. Ulna: Vergröberte Spongiosazeichnungen. Radius: Unregelmäßige Sklerosierungen im distalen Teil mit dazwischenliegenden rundlichen Aufhellungen, Corticalis verdickt. Femur: Cystenartige Aufhellungen im unteren Teil mit umgebenden Sklerosierungen. Zähne großenteils ausgefallen. Gingivitis. — Drüsen: In der Leiste vermehrt, gut bohnengroß, sonst o. B. Milz und Leber nicht tastbar. Pulmo frei. — Neurologischer Befund: Strabismus convergens, Abducensparese links mit Doppelbildern links lateral. Anisokorie. Prompte Pupillenreaktion. Augenhintergrund o. B. Facialisparese rechts. Hörfähigkeit und Vestibularisprüfung in Ordnung. Geschmacksqualitäten nicht gestört. Bulbär verwaschene, langsame Sprache. — Akrocyanose. Salivation. — Muskelkraft überall herabgesetzt, ausgesprochen atrophische Handmuskulatur. Konstante fibrilläre Zuckungen im Bereiche des M. orbicularis oris et oculi. Idiomuskuläre Wülste beim Beklopfen der Muskulatur, die längere Zeit bestehen bleiben. Chvostek beiderseits ++ mit Überspringen auf die andere Seite. Elektrische Erregbarkeit normal. Sehnenreflexe gesteigert, Patellar- und Achillesklonı. Babinski, Oppenheim beiderseits +. Bauchdecken- und Cremasterreflexe fehlen linksseitig. — Unsicher torkelnder Gang, geht nur mit Anhalten, Romberg ++. Knie-Hackenversuch, Finger-Naseversuch: Vorbeizeigen. Sitzt frei. Sensibilität in Ordnung. Liquor: Druck erhöht (30 mg Hg), aber normal in seinen Bestandteilen. Gesamtcholesterin unter

0,15 mg-%, Phosphatide unter 1,0 mg-% = normal. — Sekundäre Erkrankung: Zeitweilige unerklärbare Fieberperioden um 38. Pseudocholesteatom im rechten äußeren Gehörgang. Vorübergehende Otitis media. — Blutbild in fieberfreiem Intervall: Leichte Linksverschiebung. Blutchemie: Serumcholesterin (gravimetr.) 271, freies Cholesterin 64,5 mg-%, Esterverhältnis 1:3,12. Phosphatide auf Lecithin berechnet 108 mg-% (normal 140—180 mg-%), Fettsäuren 371 mg-% (normal 300—360mg-%. — Ausgang: Ungeheilt entlassen, Exophthalmus geht zurück.

Die folgende Krankengeschichte stellt den jüngsten bisher in der Literatur bekannten Fall dar.

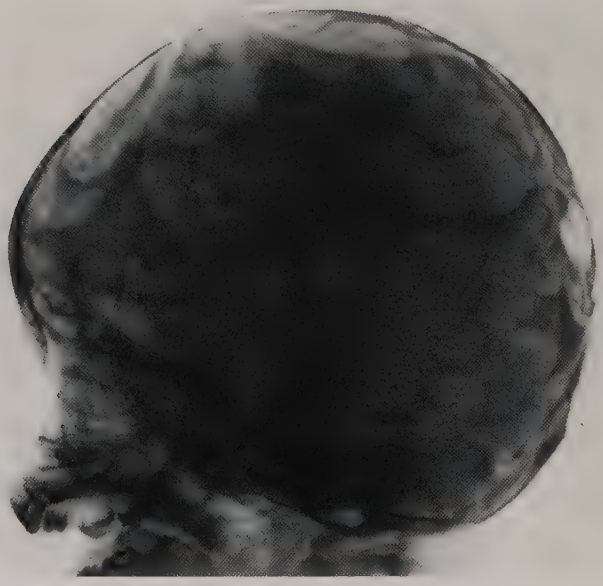


Abb. 2. Röntgenaufnahme des Schädels von Kilian Sch. im Alter von 3 Monaten. (Aus der chirurg. und orthopäd. Abt. der Klinik.)

Fall 5. Kilian Sch. Familiarität: Keine analogen oder Hauterkrankungen in der Verwandtschaft. Beginn: Mit 8 Wochen Schwellung der einen Gesichtshälfte. Gewichtsstillstand. Das Kind soll jedoch schon seit Geburt bei Berührung des Halses oder Kopfes geschrien haben. Aufnahme im Alter von 3 Monaten: Blasser, aber im allgemeinen gut entwickelter Säugling mit normalem Gewicht. Etwa normales Flüssigkeitsbedürfnis. Kein Exophthalmus. Schädel: Tastbefund wie bei einem enormen „Kraniotabes", der sich über das ganze Schädeldach ausbreitet (s. Abb. 2). Spindelige Auftreibung des linken Schlüsselbeines und rechten Oberarmes. Entsprechende röntgenologische Befunde. — Haut rein. — Drüsen nicht vergrößert, Leber 2 Querfinger +, Milz nicht tastbar. Pulmo: Leichte, kleinfleckige Verschattung in beiden Ober- und Unterfeldern. — Neurologisch: ohne Besonderheit. Liquor unmittelbar post exitum: normal, Cholesterin 0,15 mg-% = normal. Sekundäre Erkrankung: Ungeklärtes Fieber bis gegen 40. Blutbild: Leukocytose (20000) mit starker Linksverschiebung. Anämie von 60% Hb. Mikro-Meinicke negativ. Blutchemie: wegen Hämolysierung unbrauchbar. Ausgang: Röntgenbestrahlungen, Entlassung. Nach 14 Tagen mit Kehlkopfcroup und Broncho-

pneumonie aufgenommen. Exitus im Alter von $4^3/_4$ Monaten. Sektion: Multiple, scharf umschriebene Rarefizierungen der Schädelkalotte und im Unterkiefer, „Exostosen" am rechten Oberarm und der Clavikel. Mikroskopisch enthalten diese Knochendefekte Granulations- und Bindegewebe mit nur ganz vereinzelten Schaumzellen. Hypoplasie der Thymusdrüse. Laryngitis mit multiplen Schleimhautdefekten in Larynx und Trachea; Bronchopneumonien. Subpleuraler Absceß im rechten Lungenoberlappen. Uratsteine in beiden Nierenbecken *(Schulz)*.

Die drei ersten Fälle bieten klinisch nichts Neues, sie beweisen nur wiederum, daß das eine oder andere „klassische" Zeichen fehlen kann, daß aber das konstanteste Symptom die Schädeldefekte und daneben Hauterscheinungen wie Seborrhöe, papulöse und petechiale Exantheme sind. Fall 5 hingegen ist durch sein ungewöhnliches Alter bemerkenswert, mit Sicherheit bestanden die ersten Erscheinungen schon im Alter von 8 Wochen, und im Alter von 3 Monaten finden sich so ausgedehnte Knochenresorptionsherde, daß man unwillkürlich auf den Gedanken gelenkt wird, die Krankheit könne auch schon angeboren vorkommen. Die Mutter des Kindes ist frei von allen xanthomatösen Erscheinungen und hatte, so wird in der Krankengeschichte eigens erwähnt, eine normale Schwangerschaft. Daß die Larynxstenose als Todesursache nicht ungewöhnlich ist, wird schon bei *Henschen* erwähnt. Fall 1 und Fall 5 zeigen deutlich, daß Kinder unter 2 Jahren eine ungünstige Prognose haben; darauf weist schon *Rietschel* hin; regelmäßige Milz- und Leberschwellung bei kleinen Kindern aber sehen wir nicht bestätigt.

Fall 4 aber steht mit seinen bulbär-spastischen Erscheinungen völlig außerhalb des Gewohnten und auch in der Literatur ist kaum von ähnlichem berichtet. Noch 1932 weiß *Henschen* außer Augenveränderungen im Sinne von Stauungspapille oder Atrophie nichts von zentralnervösen Symptomen in der Sammlung seiner Kasuistik zu berichten. *Greifenstein* berichtet als erster über otogene Störungen. Erst *Chiari* und *Davison* teilen je einen Fall von Erwachsenen mit cerebellaren und Pyramidensymptomen sowie einigen Hirnnervenläsionen mit. Pathologisch-anatomisch liegt außerdem ein Befund von *Heine* vor. *Hallervorden*, der sich jüngst sehr um die speziellen Hirnbefunde bei den Xanthomatosen bemühte, findet multiple Entmarkungsherde mit besonderer Vorliebe für die Lokalisation im Kleinhirn, wobei die *Purkinje*-Zellen teilweise ausfallen. Die Herde pflegen sich um kleine Gefäße herum zu entwickeln. Es besteht stets sekundäre Degeneration der Pyramidenseitenstränge. Die Ähnlichkeit in der Anordnung der Herde, auch in der relativen Unversehrtheit der Achsenzylinder mit der multiplen Sklerose ist auffallend. An multiple Demyelisationsherde müßte man angesichts der Fallneigung und Ataxie sowie der Pyramidenzeichen unseres Patienten denken, aber die Atrophien der Handmuskulatur, die fibrillären Zuckungen und die Facialis- und Abducensparese beweisen auch stärkere Ganglienzellalterationen. Der Liquor wurde in drei von unseren Fällen genau untersucht, grobe Veränderungen fanden sich

überhaupt nicht, nur im Falle 1 war das Gesamtcholesterin vermehrt. Dies ist erstaunlich bei dem so häufig beobachteten Befallensein der Dura. Nur *Plaut* und *Rudy* fanden starke Cholesterinvermehrungen im Liquor neben Xanthochromie.

Zwei Ansichten stehen sich in der Erklärung der Pathogenese der Krankheit gegenüber: die des primären *Granuloms* und die der primären *Stoffwechselstörung*. Auf der einen Seite stehen bezeichnenderweise fast alle pathologischen Anatomen, auf der anderen die Kliniker. Die Anatomen demonstrieren, was sie *sehen*, die Kliniker aber stützen sich bisher nur auf den — freilich durchaus nicht immer — leicht erhöhten Cholesterinspiegel und auf das in Blut und Organen meist gestörte Esterverhältnis (Überwiegen der Ester). Eine Cholesterinbilanz, die der Frage der Stoffwechselstörung in allererster Linie näherkommen konnte, wurde bisher beim Morbus *H.-Sch.-Chr.* überhaupt noch nicht durchgeführt. Theoretisch lassen sich folgende Möglichkeiten der Cholesterinanhäufung im Körper denken: 1. intermediäre Mehrbildung bei normaler Ausscheidung; 2. Ausscheidungsstörung bei normaler Aufnahme aus der Nahrung und synthetischer Bildung; 3. besondere Affinität des Gewebes zum Cholesterin, so daß es synthetisches und Nahrungscholesterin zurückhält. Diese Möglichkeiten müssen sich durch eine Bilanz weitgehend klären lassen.

Fall 3 und ein gleich schweres Kontrollkind (Zustand nach *Heine-Medin*) wurden nun mit einer genau bekannten, ziemlich cholesterinreichen Nahrung, die aus Milch, Mehl, Butter, Äpfeln und 1—2 Eiern bestand, ernährt. Nach 2 Vorversuchstagen wurde in einem 4tägigen Zeitraum der Stuhl genau gewogen, im warmen Luftstrom und Exsiccator getrocknet und das Gesamtcholesterin später bestimmt. Die Tabelle orientiert über das Ergebnis.

	Tägliche Einnahme mg	Tägliche Ausfuhr mg	Differenz mg
Heinz H. . .	231	167	+ 64
Kontrollkind	195	191	+ 4

Das Kontrollkind hat also eine etwa ausgeglichene Bilanz; daß sie nicht, wie gewöhnlich, leicht negativ ist *(Beumer)*, hängt vielleicht mit der zu kurzen Vorversuchsperiode zusammen. Aber die stark positive Bilanz des Falles H. unterscheidet sich noch einwandfrei genug von der Norm. Es liegt hier zum erstenmal der Nachweis vor, daß der Kranke weniger Cholesterin als normal ausscheidet. Freilich bedarf es noch der Durchführung mehrerer solcher Bilanzen, denn es ist durchaus möglich, daß sie zu anderen Zeitpunkten der Krankheit, z. B. einer Remission oder bei anderen Blutcholesterinwerten anders ausfällt. Welche Schlüsse läßt diese eine Bilanz bei gleichzeitig normalem Cholesterinblutspiegel vorderhand zu? 1. Intermediäre Mehrbildung ist unmöglich; hier müßte man mindestens normale, wenn nicht vermehrte Ausscheidung bei erhöhtem Cholesterinblutspiegel erwarten. 2. Eine reine Ausscheidungsstörung (wie im Falle *Schönheimer* bei einer exzessiven allgemeinen

Xanthomatose) ist bei dem normalen Blutspiegel unwahrscheinlich, jedoch als Begleiterscheinung möglich, wenn man an eine Kombination mit der 3. Möglichkeit, nämlich einer besonderen Affinität des Gewebes zum Cholesterin denkt. Diese 3. Möglichkeit genügt aber auch für sich allein vollständig für die Erklärung unserer Bilanz, womit strenggenommen die *H.-Sch.-Chr.*sche Krankheit nicht mehr zu den reinen Stoffwechselkrankheiten zählen kann. Erst wenn einmal eine Cholesterinbilanz bei einwandfrei erhöhtem, nämlich gravimetrisch bestimmtem Cholesterinspiegel eine verminderte Ausscheidung ergeben sollte, könnte man eine Ausscheidungsstörung behaupten. Aber auch eine solche läßt sich theoretisch durchaus mit der Annahme des primären Granuloms vereinen, wenn man annimmt, daß durch die granulomatösen Herde z. B. der Leber der Ausscheidungsmechanismus gestört wird. Das Vorliegen der dritten Möglichkeit ist Wasser auf die Mühle der Pathologen, welche das Granulom an den Anfang der Krankheit stellen. Sie weisen darauf hin, daß die jüngsten Granulome noch cholesterinfrei seien und erst später, sekundär, speicherten, sie weisen auf Ähnlichkeit der Anordnung der Herde in den Knochen mit Lues *(Gerstel)* und im ZNS. mit multipler Sklerose hin. Bei Säuglingen kommt es überhaupt kaum zu regelrechter Ausbildung von Schaumzellen (Fall 4; Fall von *Wätjen*), während bei Erwachsenen die Krankheit meist äußerst chronisch verläuft. Die Nebenniere, das physiologische Speicherungsorgan ist nie in auffallender Weise betroffen. Auch vom klinischen Standpunkt läßt sich manches für die infektiöse Genese der Krankheit anführen. Einmal finden wir bei unseren Fällen und auch, wo darauf geachtet wurde in der Literatur *(Henschen)*, oft Fieberperioden, für die eine Ursache nicht recht gefunden werden kann, so besonders ausgeprägt bei unserem jüngsten Fall. Daneben bestehen fast immer entzündliche, „sekundäre" Begleiterkrankungen wie Otitis media, Gingivitis, Cystopyelitis usw. Ferner läßt sich die Neigung der Krankheit zu Remissionen, zu lokalen Ausheilungen nur schwer mit einer reinen Stoffwechselstörung in Einklang bringen. Man gewinnt übrigens auch aus der Literatur den Eindruck, als ob mit klinischer Besserung der Cholesteringehalt des Blutes ansteige. Auch die vorsichtig zu beurteilenden Erfolge der Röntgentherapie lassen sich als Schädigungen des jungen Granulationsgewebes erklären. Und schließlich ist es höchst auffallend, daß von *Familiarität* in *keinem* einzigen der mitgeteilten Fälle berichtet ist, während das die Regel bei den übrigen Xanthomatosen darstellt. Dies sind Punkte, die unseres Erachtens geeignet sind, zusammen mit dem Ergebnis der Cholesterinbilanz eine breite Bresche in die Lehre der Einheitlichkeit der Xanthomatosen und der *H.-Sch.-Chr.*schen Krankheit als Stoffwechselkrankheit zu schlagen.

Zusammenfassung.

1. Genaue klinische und pathologisch-anatomische Beschreibung eines Falles von *Niemann-Pick*scher Erkrankung.

2. Auf Grund der bisher mitgeteilten Fälle sowie auf generalogischer Basis erfolgt der Nachweis, daß es sich bei der *Niemann-Pick*schen Erkrankung und familiären amaurotischen Idiotie um zwei verschiedene Erscheinungsformen einer einheitlichen Grundkrankheit handelt.

3. Die Pathogenese dieser Krankheit ist mit Wahrscheinlichkeit in einer cellulären Dysfunktion zu suchen.

4. Epikrise und pathologisch-anatomischer Befund eines Falles von Morbus *Gaucher*.

5. Theorie der Pathogenese der Krankheit auf Grund der bisherigen Kenntnisse über den normalen Lipoidstoffwechsel des Körpers.

6. Mitteilung von 5 klinisch beobachteten Fällen von *Hand-Schüller-Christian*scher Krankheit, wovon 1 Fall durch sein jugendliches Alter von 3 Monaten, ein anderer durch seine neurologischen, bulbär-spastisch-ataktischen Erscheinungen bemerkenswert ist.

7. Durchführung einer exakten Cholesterinbilanz, deren Ergebnis gegen eine reine Stoffwechselstörung und die Einheitlichkeit der Xanthomatosen spricht.

8. Für die Theorie der primären Granulombildung hingegen lassen sich pathologisch-anatomische Erfahrungen, sowie klinische Gesichtspunkte anführen.

Literatur.

Zusammenfassende Arbeiten über Lipoidstoffwechsel und Lipoidosen.

Beumer: Z. exper. Med. **35**, 328 (1923). — *Bürger:* Erg. inn. Med. **34**, 583 (1928). Ther. Gegenw. **76**, 437 (1935). — Pathologische Physiologie. Berlin 1936. — *Fränkel* u. *Bielschowsky:* Hoppe-Seylers Z. **218**, 1 (1933). — *Klenk:* Hoppe-Seylers Z. **206**, 25; **209**, 112 (1932); **218**, 1 (1933). — Z. angew. Chem. **47**, 241 (1934). — *Knauer:* Beih. z. Jb. Kinderheilk. **1928**, H. 22. — *Pick:* Amer. J. med. Sci. **185** (1933). — *Thannhauser:* Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — Klin. Wschr. **1934 I**, 161. — *Tropp:* Klin. Wschr. **1936 I**, 562. — *Urbach:* Klin. Wschr. **1934 I**, 577. — *Wagner:* Erg. inn. Med. **53**, 586 (1937).

Niemann-Picksche Erkrankung.

Baumann: Klin. Wschr. **1935 II**, 1743. — *Baumann, Esser* u. *Wieland:* Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 6. — *Baumann, Klenk* u. *Scheidegger:* Erg. Path. **30**, 183 (1936). (dort die gesamte Kasuistik bis 1936). — *Beumer* u. *Gruber:* Jb. Kinderheilk. **146**, 125 (1936). — *Bielschowsky:* J. Psychol. u. Neur. **36**, 103 (1928). — *Van Bogaert:* Bull. Acad. Méd. Belg. **14**, 323 (1934). — *Cacchione:* Note Psychiatr. **64**, 149 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 637. — *Chodkowska:* Wydziol Lek. **1936**, Nr 1 (28. Fall der Literatur). — *Epstein:* Virchows Arch. **284** (1932); **293**, 134 (1935). — Klin. Wschr. **1931 II**, 1601; **1933 I**, 56. — *Epstein* u. *Lorenz:* Hoppe-Seylers Z. **211**, 217 (1932). — *Esser:* Zbl. Bakter. **134** (1935). — *Freudenberg:* Z. Kinderheilk. **59**, 313

1937 (29. und 30. Fall der Literatur). — *Hamburger:* Jb. Kinderheilk. **116**, 41 (1927). — *Hirschfeld-Hittmair:* Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932. — *Höra:* Beitr. path. Anat. **99**, 16 (1937). — *Hurler:* Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919). — *Klenk:* Hoppe-Seylers Z. **235**, 24 (1935). — *Knox, Wahl* and *Schmeißer:* Bull. Hopkins Hosp. **26**, 60 (1915). — *Kraus:* Z. angew. Anat. **7**, 186 (1920). — *Kufs:* Z. Neur. **95**, 162 (1925); **109**, 453 (1927); **127**, 753 (1928); **132**, 395 (1929). — Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — *Lauda:* Erg. inn. Med. **34**, 1 (1928). — *Lubarsch:* Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1/2. Berlin 1927. — *Lucas* and *Dearing:* Amer. J. Diss. Childr. **21**, 96 (1921). — *Marinesco:* Bull. Acad. Méd. Paris **3**, 110 (1933). — *Morawitz: Mohr-Staehelins* Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4/2. Berlin 1927. — *Müller, Elsa:* Inaug.-Diss. Leipzig 1931. — *Niemann:* Jb. Kinderheilk. **79**, 1 (1914). — *Oerum:* Arch. klin. Med. **93**, 356. — *Pick:* Erg. inn. Med. **29**, 601 (1926). — *Santha, v.:* Arch. f. Psychiatr. **93**, 675 (1931). — *Schaffer:* Arch. f. Psychiatr. **89** (1930); **93** (1931). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **135** (1934). — *Scheidegger:* Erg. Path. **36**, 269 (1936). — *Schob: Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Teil 7. Berlin 1930. — *Seckel:* Jb. Kinderheilk. **126**, 83; **127**, 137 (1929/30). — *Sjövall:* Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 185 (1934). — *Sobotka:* Arch. of Path. **10** (1930). — *Sobotka, Epstein* u. *Lichtenstein:* Klin. Wschr. **1932 I**, 1028. *Terwen:* Arch. klin. Med. **149**, 102 (1925). — *Tschernyscheff:* Ref. Z. Path. **47** (1930). *Villani:* Boll. Ocul. **12**, 1328 (1933). — *Walter:* Z. Neur. **40** (1918). Zit. nach *Scheidegger.* - *Zierl:* Z. Neur. **131**, 400 (1930).

Morbus Gaucher.

Andersen: J. amer. med. Assoc. **101**, 979 (1933). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **28**, 620. — *Aßmann:* Klin. Wschr. **1935 II**, 1663. — *Frick* u. *Friedrich:* Arch. Kinderheilk. **90**, 1 (1930). — *Lippmann:* Med. Klin. **1922 II**. — *Macera* u. *Brian:* Arch. argent. Pédiatr. **7**, 11 (1936). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **82**, 223. — *Mai:* Z. Kinderheilk. **55**, 12 (1933). — *Meyer* et *Raimond:* Rev. franç. Pédiatr. **8** (1933). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **27**, 671. — *Nagao:* Trans. jap. path. Soc. **24**, 464 (1934). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **30**, 154. — *Nordmann:* Boll. Ocul. **13**, 1 (1934). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **29**, 340. — *Oberling* u. *Woringer:* Rev. franç. Pédiatr. **3**, 475 (1927). — *Pick:* Erg. inn. Med. **29**, 516 (1926). — *Tropp:* Klin. Wschr. **1936 I**, 562. *Ullrich:* Z. Kinderheilk. **55**, 1 (1933). — *Woringer:* Bull. Soc. Pédiatr. Paris **32**, 189 (1934). Zit. nach Zbl. Kinderheilk. **29**, 446. — *Zehnder:* Klin. Wschr. **1937 I**, 553.

Morbus Hand-Schüller-Christian.

Attig: Jb. Kinderheilk. **134**, 196 (1932). — *Attilj:* Boll. Accad. lanc. Roma **6** (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 324. — *Beranger* u. *Elizalde:* Semana méd. **1935 II**, 1534. Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 616. — *Bernuth, v.:* Arch. Kinderheilk. **100**, 115 (1933). — *Carrau y Praderi:* An. Fac. Med. Montevideo **19** (1934). — *Ceelen:* Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 680. — *Chester:* Virchows Arch. **279**, 561 (1931). *Chiari:* Erg. Path. **24**, 396 (1931). — Virchows Arch. **288**, 527 (1933). — *Cowie* and *Magee:* Arch. int. Med. **53**, 34 (1933). — *Dauksys:* Med. Bull. Veterans' Admin. **13**, 40 (1936). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **89**, 342. — *Davison:* Arch. of Neur. **30**, 75 (1933). — *Dreyfus:* Arch. Méd. Enf. **39**, 569 (1936). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **88**, 109. — *Epstein:* Hoppe-Seylers Z. **190**, 1 (1930). — *Faberi:* Policlinico, sez. prat. **1934**, 1170. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 187. — *Gerstel:* Virchows Arch. **294**, 278 (1935). — *Grady* and *Stewart:* Arch. of Path. **18**, 699 (1934). — *Greifenstein:* Z. Laryng. usw. **24**, 384 (1933). — *Hallervorden:* Neurologentagung München 1937. *Heine:* Zbl. Path. **1934**, Erg.-H. 78. — Beitr. path. Anat. **94**, 412 (1935). — *Heine:* Tung-Chi **10**, 271 (1935). Ref. Zbl. Neur. **79**, 414. *Henschen:* Acta paediatr. (Stockh.) **12**, Suppl. VI (1932) (dort ges. Lit. bis 1932). *Herzau* u. *Pinkus:* Mbl. Augenheilk.

89, 721 (1932). — *Jaensch:* Mbl. Augenheilk. **92** (1934). — *Jansson:* Acta radiol. (Stockh.) **16**, 59 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 555. — *Ighenti:* Virchows Arch. **282**, 585 (1932). — *Kleinmann:* Virchows Arch. **282**, 613 (1932). — *Krauß* u. *Barth:* Klin. Wschr. **1934 I**, 876. — *Lesné:* Arch. Méd. Enf. **36**, 546 (1933). Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 78. — *Lichty:* Arch. int. Med. **53**, 379 (1934). — *Margolisowa* u. *Ziegler:* Pedjatr. polska **12**, 421 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 148. — *Melli:* Policlinico, sez. med. **24**, 449 (1935). — *Merrit* and *Paige:* Amer. J. Dis. Childr. **46**, 1368 (1933). — *Miyaji:* Zbl. Chir. **1935**, 323. — *Murtas, De:* Clin. pediatr. **17**, 623 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 186. — *Natali:* Frankf. Z. Path. **47**, 1 (1935). — *Nordmann, Payeur* et *Sacrey:* Rev. d'Ocul. **13**, 371 (1935). Ref. Zbl. Neur. **78**. — *Oberhoff:* Arch. Augenheilk. **108** (1934). — *Plaut* u. *Rudy:* Z. Neur. **148**, 423 (1933). — *Rathery* u. *Bargeton:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **52 III**, 540 (1936). — *Rietschel:* Z. Kinderheilk. **54**, 65 (1932). — *Rovida:* Ref. Zbl. Kinder- heilk. **27**, 339 (1933). — *Schneider:* Inaug.-Diss. Freiburg 1932. — *Schönheimer:* Z. klin. Med. **123**, 749 (1933). — *Schulz:* Inaug.-Diss. München 1937. — *Steinsleger:* Semana méd. **1933 II**, 505. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 621. — *Stoos:* Schweiz. med. Wschr. **1931 II**, 1173. — *Sundelius:* Acta med. scand. (Stockh.) **87**, 402 (1936). — *Tarantelli:* Policlinico, sez. med. **43**, 556 (1935). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **88**, 109. — *Ter-Grigorowa:* Z. Kinderheilk. **58**, 369. — *Vlavianos:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **127**, 248 (1932). *Wätjen:* Beitr. path. Anat. **96**, 443 (1936). — *Weber, F. Parkes:* Coutaneous Xanthoma and "Xanthomatosis" of other parts of the body. London: Lewis & Co. 1924.

Universitäts-Kinderklinik München, Lindwurmstr. 4.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Graz [Vorstand: Prof. *H. Koch*].)

Weitere Untersuchungen über den Einfluß des A-Vitamins auf die Thrombocyten.

Von

Priv.-Dozent Dr. **Ernst Lorenz.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Dezember 1937.)

In früheren Untersuchungen konnten wir den Nachweis erbringen, daß die Darreichung therapeutischer Dosen von Vitamin A in Form von Voganöl *(Bayer, Merck)* beim Kinde bereits innerhalb von 8—14 Tagen zu deutlicher Beeinflussung der Thrombocytenwerte führt. Bei 7 von 20 geprüften Kindern kam es zu starkem Anstiege, in 6 Fällen zu bedeutendem Abfall der Plättchenzahlen. Ganz regelmäßig erfolgte ein Ansteigen dann, wenn die Ausgangswerte der Blutplättchen wesentlich unter dem Mittel, ein Absinken, wenn dieselben weit über dem errechneten Durchschnittswerte gelegen waren. Die am Meerschweinchen nach der gleichen Richtung hin durchgeführten Versuche brachten völlig übereinstimmende Ergebnisse. Auch hier trat die deutliche Wirkung des A-Vitamins auf die Thrombocyten bereits in der ersten, spätestens in der 2. Behandlungswoche in Erscheinung.

Die unter Voganzufuhr eintretende Thrombocytose haben wir als thrombocytopoetische Reizwirkung des A-Vitamins gedeutet, das nach Vogangaben ebenfalls zu beobachtende, spätere Absinken anfangs besonders hoher Thrombocytenwerte mit dem Eingreifen regulatorischer, zu hohes Ansteigen der Plättchenzahlen verhindernder Apparate im menschlichen und tierischen Organismus einstweilen zu erklären versucht. Während des letzten Jahres wurden von uns an 20 Meerschweinchen weitere Untersuchungen angestellt, die neben anderen, in diesem Zusammenhange nicht interessierenden Ergebnissen eine Bestätigung unserer über die Voganwirkung gemachten Beobachtungen ergaben. Da Vorbehandlung und Reaktionsweise der Tiere der ersten bereits ausführlich geschilderten Versuchsreihe völlig entsprachen, kann hier auf die Wiedergabe der Protokolle verzichtet werden.

In jüngster Zeit haben *Schiff* und *Hirschberger* in einer größeren Anzahl von Mitteilungen zur Frage der A-Vitaminwirkung auf die Blutplättchen Stellung genommen. Sie vertreten neuerdings die Ansicht, die auch von ihnen anerkannte thrombocytopoetische Wirkung des Voganöles beruhe nicht auf seinem Gehalt an Vitamin A, sondern sei auf ein im Sesamöl vorhandenes, von ihnen als T-Faktor bezeichnetes Agens zurückzuführen. Zum Beweise für diese Behauptungen wurden von den

genannten Autoren die Ergebnisse von Versuchen mit reinem Sesamöl beim Kinde und von Tierversuchen an der Ratte herangezogen. Bei Dosen von täglich 20 Tropfen (bei der Ratte von 2 Tropfen) Sesamöls fanden sie spätestens innerhalb von 3—4 Wochen starkes Ansteigen der Thrombocytenwerte mit Verdoppelung, in manchen Fällen sogar mit noch stärkerer Vermehrung der Ausgangszahlen. Andererseits versagte nach ihren Beobachtungen das Vitamin A vollkommen, wenn es nicht, wie üblich, in Sesamöl, sondern in Olivenöl verabreicht wurde.

Die eingehenden Untersuchungen von *Cramer, Drew* und *Mottram,* welche bei Ratten nach länger dauernder Verfütterung A-vitaminfreier Kost bedeutendes Absinken der Thrombocytenzahlen erzielen konnten, Versuche, die später auch von *Glanzmann* voll bestätigt wurden, vor allem aber der Umstand, daß es binnen kurzer Zeit gelingt, die beim Tiere durch A-Mangel gesetzten Schäden mit Zufütterung von A-Vitamin oder von dessen Vorstufe Carotin wieder aufzuheben *(Cramer, Drew* und *Mottram, Glanzmann)*, sprechen jedoch in so hohem Maße für die Wirksamkeit des A-Stoffes selbst, daß wir an der Deutung unserer eigenen Befunde nicht zweifeln zu müssen glaubten.

Dennoch hatten wir vorerst an 4 Meerschweinchen den Einfluß reinen Sesamöls nachgeprüft. Bei den Untersuchungen wurden, was besonders hervorgehoben werden soll, dieselben Bedingungen eingehalten wie bei den mit Vogan vorbehandelten Tieren. In allen 4 Fällen kam es wohl zu stärkeren Bewegungen der Thrombocytenkurve, die über jene der Kontrolltiere hinausgingen. Ein endgültiger Anstieg oder Abfall der Plättchen war jedoch nach Ablauf der 16tägigen Fütterungsperiode im Gegensatze zu den im gleichen Zeitraume durch Vogan stark und eindeutig beeinflußten Meerschweinchen nicht nachzuweisen. *Schiff* und *Hirschberger* haben diesen Untersuchungen gegenüber den Einwand erhoben, die Zahl der Versuchstiere sei zu klein, unsere Beobachtungszeit zu kurz, um Beweisendes gegen die Wirksamkeit des reinen Sesamöls vorbringen zu können. Zweifellos war die Zahl der untersuchten Tiere nur eine kleine; da jedoch bei allen mit Vogan behandelten 11 Meerschweinchen eine deutliche Reaktion auftrat, die bei den 4 mit Sesamöl gefütterten Tieren völlig fehlte, so spricht dies zum mindesten und ganz vorsichtig ausgedrückt für eine Überlegenheit des A-Vitamins.

Wegen der Bedeutung der hier zur Diskussion stehenden Frage nach der Vitamin- und Sesamölwirkung haben wir verschiedene Serien von weiteren Versuchen angestellt, über die im folgenden kurz berichtet werden möge. Die ersten dieser Untersuchungen betrafen eine Gruppe von 12 Kindern im Alter zwischen 4 Wochen und 13 Jahren, die wegen den Blutstatus nicht beeinflußender Erkrankungen in klinischer Behandlung standen. Um alle Unklarheiten möglichst auszuschalten und gute Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen, haben wir diesmal die Thrombocytenbestimmungen nicht nur wie bisher nach der Methode von *Jürgens*,

sondern in allen Fällen nebenherlaufend auch nach *Fonio* durchgeführt. Es ergab sich im übrigen, daß die nach *Fonio* und *Jürgens* bestimmten Blutplättchenkurven in ihrem Verlaufe keine wesentlichen Unterschiede aufwiesen.

Je nach dem Alter wurden den Kindern 3—4 Wochen hindurch 5—30 Tropfen Sesamöl täglich verabreicht, Dosen, welche bezüglich der Ölmenge streng jenen Vogangaben angeglichen waren, mit denen wir in 13 von 20 Fällen beim Kinde starke Beeinflussung der Thrombocytenwerte hatten feststellen können. Die Plättchenbestimmungen erfolgten 2mal wöchentlich bis zur Absetzung des Sesamöls, Ende der 4. Behandlungswoche. Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der von uns untersuchten 12 Fälle, nach dem Alter geordnet. Aus Platzmangel wurde jeweils nur einer der in jeder Woche erhobenen 2 Plättchenwerte eingetragen, was, wie wir gleich sehen werden, keinen Nachteil bedeutet.

Tabelle 1.

Name Alter	Sesamöl Tropfen täglich	Thrombocytenwerte (oben nach *Fonio*, unten nach *Jürgens*)				
		Vor der Behandlung	Mitte der 1. Behandlungswoche	Mitte der 2. Behandlungswoche	Mitte der 3. Behandlungswoche	Mitte der 4. Behandlungswoche
F. K.	5	358 000	112 000	78 000	177 000	208 000
4 Woch.		572 000	633 000	670 000	563 000	683 000
W. K.	10	270 000	342 000	217 000	253 000	338 000
2 Mon.		305 000	284 000	308 000	344 000	308 000
F. H.	10	319 000	325 000	298 000	190 000	238 000
11 Mon.		757 000	745 000	627 000	617 000	716 000
M. R.	10	417 000	245 000	273 000	300 000	165 000
12 Mon.		646 000	634 000	664 000	732 000	754 000
T. S.	10	161 000	236 000	232 000	293 000	144 000
14 Mon.		550 000	555 000	585 000	523 000	553 000
G. H.	10	207 000	294 000	142 000	106 000	140 000
2 Jahre		301 000	402 000	378 000	356 000	307 000
E. P.	20	349 000	184 000	241 000	266 000	248 000
3 Jahre		479 000	501 000	451 000	468 000	454 000
H. K.	20	512 000	286 000	269 000	313 000	309 000
3 Jahre		1 202 000	985 000	1 038 000	806 000	1 008 000
A. R.	20	228 000	263 000	185 000	376 000	163 000
5 Jahre		576 000	554 000	509 000	598 000	585 000
A. T.	20	225 000	260 000	181 000	253 000	155 000
6 Jahre		472 000	428 000	428 000	484 000	512 000
A. M.	20	396 000	308 000	240 000	289 000	311 000
9 Jahre		568 000	530 000	530 000	502 000	498 000
J. K.	30	292 000	250 000	252 000	230 000	262 000
13 Jahre		438 000	451 000	354 000	323 000	394 000

In den einzelnen Rubriken findet sich oben der nach *Fonio*, unterhalb der nach *Jürgens* erhaltene Thrombocytenwert. Bei keinem der 12 Kinder kam es im Verlaufe der 4wöchigen Sesamölbehandlung zu einem auch nur geringen Ansteigen der Thrombocytenzahlen, ja in einzelnen Fällen (Kinder: F. K., M. R., G. H., H. K.) fielen die nach der Methode von *Fonio* bestimmten, ohnedies tiefen Werte noch weiter ab. Ein Vergleich unserer mit den beiden im Wesen voneinander verschiedenen Thrombocytenzählmethoden gewonnenen Befunde läßt deutlich den ruhigen, gleichmäßigen Verlauf der Kurve nach *Jürgens* erkennen, während nach *Fonio* mehr oder weniger starke Schwankungen zu beobachten waren, die allerdings das Endergebnis in keiner Weise entscheidend veränderten.

Ähnliche Schwankungen der Thrombocytenkurven bei Bestimmung nach *Fonio* konnte auch *Batereau* beobachten, die sich in Nachprüfung der Ergebnisse von *Schiff* und *Hirschberger* im übrigen ebenfalls von der Wirkungslosigkeit des reinen Sesamöls zur Erzielung einer Thrombocytose beim Kinde überzeugen mußte. In längere Zeit hindurch (3 bis 4 Wochen) an 6 hämatologisch gesunden Kindern durchgeführter Behandlung mit teilweise recht großen Sesamöldosen kam es wohl zu starken, oft mehrere Hunderttausende betragenden Schwankungen der Plättchenwerte, niemals aber zu einem eindeutigen Anstiege gegenüber den Ausgangszahlen.

In Ergänzung unserer früheren Tierversuche prüften wir ferner an 8 Meerschweinchen mit Dosen von täglich 0,1—0,5 ccm den Einfluß reinen Sesamöls. Auch diese Untersuchungen wurden unter Heranziehung zweier Zählmethoden *(Fonio, Jürgens)* ausgeführt. Bei keinem Tiere traten, von den uns bereits bekannten, kleineren Schwankungen abgesehen, Veränderungen im Sinne eines Abfalles (bei hohen Ausgangswerten) oder eines Anstieges (bei tiefen Plättchenwerten) auf. Wir sind demnach auf Grund des eindeutigen Ausfalls unserer Versuche in Übereinstimmung mit den Befunden von *Batereau* nicht in der Lage, die Ergebnisse *Schiffs* und seiner Mitarbeiterin bestätigen zu können. Weder in Untersuchungen am hämatologisch gesunden Kinde noch im Tierversuche sahen wir einen, der Wirkung des A-Vitamins auch nur annähernd vergleichbaren Einfluß des reinen Sesamöls auf die Thrombocyten.

Nun könnten vielleicht noch Zweifel darüber bestehen, ob die an sich ja unbestrittene Beeinflussung der Blutplättchen durch Vogan ausschließlich dem A-Stoffe oder nicht vielmehr einem Zusammenwirken von A-Vitamin und anderen, im Sesamöle vorhandenen aktiven Substanzen zuzuschreiben sei. Bei unseren, mit Vogan angestellten Tierversuchen führten wir immerhin Mengen von 0,5—1,0 ccm Sesamöl neben dem A-Vitamin zu. Aus diesem Grunde prüften wir nun an 20 halberwachsenen Meerschweinchen den Einfluß kleinster A-Mengen, die aber diesmal nicht in Sesamöl, sondern in reinem Olivenöl verabreicht wurden. Die Tiere bekamen je 10 Tage hindurch Mengen von 1200 I.E.

A-Vitamin in 0,1 ccm Olivenöl per os. Blutabnahme und Thrombocytenzählungen erfolgten in der von uns bereits früher ausführlich mitgeteilten Weise unter Anwendung der Mikrohautblutmethode nach *R. Jürgens*.

Bei allen jenen Tieren (5), die bei Beginn der Untersuchungen hohe Plättchenwerte aufwiesen, kam es zu raschem und intensivem Abfall wie an dem Beispiel von Tier 92 gezeigt werden soll (Abb. 1). In 10 anderen Fällen mit mittleren und tiefen Ausgangszahlen stiegen die Thrombocyten mäßig, bei den 5 übrigen ganz bedeutend an (Abb. 2). Nach Absetzen der A-Vitamingaben konnten wir auch hier stets ein rasches Zurückkehren zu den Ursprungswerten beobachten, was aus den beiden beigegebenen Abbildungen klar ersichtlich ist. Kontrolluntersuchungen mit reinem Olivenöl ohne Zusatz von A-Vitamin, die an insgesamt 10 Tieren bei täglicher Fütterung von 0,1—0,2 ccm Öl während eines Zeitraumes von 16 Tagen ausgeführt wurden, brachten keine wesentlichen Veränderungen der Plättchenwerte. Die feststellbaren Schwankungen ähnelten auffallend jenen bei reiner Sesamölfütterung. Anfangs- und Endthrombocytenwerte glichen einander fast vollkommen.

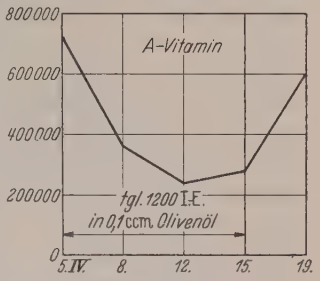


Abb. 1. Tier: 92.

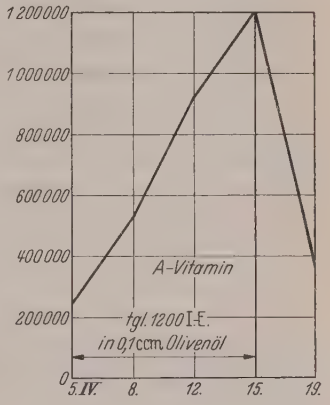


Abb. 2. Tier: 89.

Die eben mitgeteilten Ergebnisse unserer Untersuchungsreihen brachten eine Bestätigung und Erweiterung unserer früheren Beobachtungen über den Einfluß des A-Vitamins auf die Thrombocyten beim Menschen und im Tierexperiment. Der negative Ausfall der Versuche mit dem von uns verwendeten, reinen Sesamöl sowie die Feststellung der Wirksamkeit des in Olivenöl verfütterten A-Stoffes berechtigen zu dem Schlusse, daß die thrombocytopoetische Reizwirkung des Vogans auf seinem Gehalt an A-Vitamin und nicht auf der Mitwirkung anderer, im Sesamöl enthaltener Stoffe beruht. *Schiff* und *Hirschberger* haben übrigens in ihrer letzten Arbeit die Bedeutung des von ihnen gefundenen T-Faktors dadurch bedeutend eingeschränkt, daß sie über das Versagen verschiedener, von ihnen benutzter Sesamöle berichten mußten. Sie erklären dieses Versagen mit einer Inaktivierung des T-Faktors, die unter Umständen bereits durch gewisse Manipulationen bei der Gewinnung des Sesamöles eintreten könne. Bei diesen, von den Autoren selbst gemachten Einschränkungen fällt es nicht leicht, das Vorhandensein eines thrombo-

cytenwirksamen Körpers im Sesamöl anzuerkennen. Sollte ein solcher aber auch tatsächlich vorhanden sein — die von uns benützten Sesamölproben sprachen jedenfalls nicht dafür —, so wären selbst dadurch unsere Angaben über Wirkungsweise und Einfluß des A-Vitamins in keiner Weise betroffen.

Zusammenfassung.

1. An 20 Meerschweinchen vorgenommene Fütterungsversuche bestätigten unsere früheren Beobachtungen über den Einfluß des A-Vitaminkonzentrates Vogan auf die Thrombocyten.

2. Perorale, 3—4 Wochen lang fortgesetzte Verabreichung von reinem Sesamöl in Dosen von 5—30 Tropfen täglich führte bei keinem der 12 untersuchten Kinder im Alter zwischen 4 Wochen und 13 Jahren zu Thrombocytose.

3. Im Tierversuche (Untersuchungen an 8 Meerschweinchen) kam es bei reiner Sesamölfütterung zu mäßigen Schwankungen, niemals aber zu eindeutigen, größeren Ausschlägen im Sinne von Anstieg oder Abfall der Plättchenzahlen.

4. Gaben von Vitamin A in mäßigen Dosen (1200 I.E. täglich) bewirkten beim Meerschweinchen auch dann eine intensive Beeinflussung der Thrombocytenwerte, wenn dasselbe statt in Sesamöl in Olivenöl gelöst verfüttert wurde. Dagegen erwies sich reines Olivenöl ohne Zusatz von A-Vitamin als völlig unwirksam.

5. Die thrombocytopoetische Wirkung des Voganöls muß nach dem Ausfalle unserer Untersuchungen auf seinen Gehalt an A-Vitamin, nicht auf andere, im Sesamöl enthaltene Substanzen zurückgeführt werden.

Literaturverzeichnis.

Batereau, K.: Mschr. Kinderheilk. **69**, 389 (1937). — *Cramer, W., A. H. Drew* and *J. C. Mottram:* Proc. roy. Soc. Lond. B **93**, 449, 649. — *Glanzmann, E.:* Jb. Kinderheilk. **133**, 129 (1931). — *Jürgens, R.:* Z. klin. Med. **123**, 674 (1933). — Klin. Wschr. **1934 I**, 97. — *Lorenz, E.:* Z. Kinderheilk. **58**, 504 (1936). — *Schiff, E.:* Jb. Kinderheilk. **137**, 1 (1932). — Klin. Wschr. **1936 I**, 238. — *Schiff, E.* u. *C. Hirschberger:* Jb. Kinderheilk. **146**, 181—190, 191—196, 293—296 (1936); **147**, 81—85 (1936); **149**, 81—93 (1937). — **150**, 247—251 (1937).

Universitäts-Kinderklinik Graz.

(Aus der Universitätskinderklinik zu Lemberg. — Vorstand: Prof. Dr. *Fr. v. Gröer*.)

Ein Fall isolierter Lokalisation der Besnier-Boeck-Schaumannschen Krankheit in der Lunge bei einem 13jährigen Mädchen.

Von

F. Goldschlag, Fr. v. Gröer und E. Meisels.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1937.)

Die Kenntnis des recht seltenen Symptomenkomplexes, den wir jetzt am besten als die *Besnier-Boeck*sche Krankheit bezeichnen, knüpft an ein ziemlich seltenes Hautleiden an, welches von *Boeck* nicht besonders glücklich als „*Sarkoid*" bezeichnet wurde und welches auch als „benignes Miliarlupoid", „Lupus pernio"-*Besnier*, „Lymphogranulomatosis benigna"-*Schaumann* benannt wird.

Als Hautleiden tritt dieser Symptomenkomplex in Gestalt von 1. kleinknotigen, disseminierten, derben, lividbraunroten Pappeln, 2. tumorartigen, größeren Erhebungen, 3. diffusen, unscharf begrenzten, in seltenen Fällen erythrodermieartigen Charakter annehmenden cutanen Infiltraten auf.

Durch Glasdruck lassen sich in den Infiltraten unregelmäßig verstreute, gelbbraune, diagnostisch wichtige „Stippchen und Fleckchen" veranschaulichen. Kennzeichnend für das histologische Bild sind scharf umschriebene, in der Cutis lokalisierte, aus den Epitheloidzellen und Lymphocyten zusammengesetzte Herde. Das Fehlen destruktiver Erscheinungen und einer echten Nekrose ist besonders hervorzuheben. Subjektive Beschwerden, ernste Allgemeinsymptome werden nur selten notiert. Der Verlauf ist eminent chronisch. Spontane Heilung unter Hinterlassung einer Narbe oder nur Pigmentierung werden öfters beobachtet. Schubartige Rezidive, besonders der kleinknotigen Form, gehören zur Regel.

An allgemeinem medizinischen Interesse gewann die Krankheit, als Mitbeteiligung der inneren Organe entdeckt wurde. Mehrere Autoren haben darauf hingewiesen, daß neben der Haut im Laufe des in Frage kommenden Leidens auch Knochen, Drüsen, Lungen, Milz, Gehirn und Augen erkranken können. Diese Feststellungen stützen sich nicht nur auf die klinische Symptomatik, sondern auf die histologischen Organuntersuchungen des Sektionsmaterials.

Daß nunmehr das *Sarkoid* heute nicht mehr als eine reine Dermatose, sondern vielmehr als eine *Allgemeinerkrankung*, vielleicht sogar als eine *Systemerkrankung* zu betrachten ist, haben wir in erster Linie den Untersuchungen von *Jörgen Schaumann* zu verdanken. In einer Unzahl von Arbeiten hat *Schaumann* diese Idee konsequent zu entwickeln versucht und brachte einen Haufen von Material zusammen, welches auch demjenigen, der nicht ganz seinen Gedankengängen zu folgen vermag, als

eine wertvolle Bereicherung unseres Wissens über dieses schwierige Kapitel der Dermatologie imponieren muß.

Anderseits hat 1934 die „Séance spéciale, consacrée à l'étude du Sarcoide" der Réunion dermatologique de Strasbourg eine sehr gute Übersicht aller mit dem Studium des *Sarkoids* verknüpften Fragen geliefert. Es ist das Verdienst von *Pautrier*, diese Konferenz, an der Vertreter verschiedener medizinischer Fächer teilgenommen haben, vorbereitet und zur Durchführung gebracht zu haben. In seiner Schlußrede konnte er die Beratungen in folgenden Punkten zusammenfassen: 1. Die bisherige Terminologie „*Sarkoid*" hat der neuen: „*Besnier-Boecksche Krankheit*" Platz zu räumen. 2. Es handelt sich bei diesem Leiden um eine Allgemeinerkrankung, bei der auch Schleimhäute, Lymphdrüsen und verschiedene innere Organe befallen werden.

In einer später erschienenen Arbeit wird die Krankheit von *Pautrier* den großen „*Reticuloendotheliosen*" angereiht.

Unter den Organen, die besonders häufig bei der *Besnier-Boeck*schen Krankheit befallen werden, steht die *Lunge* obenan (90% der untersuchten Fälle nach *Lomholt*). Die Arbeiten von *Bittdorf* und *Kuznitzky*, *Martenstein*, *Schaumann*, *Nielsen* u. a. haben uns diesbezüglich in die Einzelheiten der röntgenologischen Diagnostik eingeführt. Trotz richtiger Würdigung dieser Beschreibungen seitens der bekannten Lehrbücher der klinischen Röntgenologie *(Aßmann)* scheint ihre Kenntnis den breiteren Röntgenologenkreisen nicht geläufig zu sein. Es werden deswegen hierher gehörige Röntgenbilder noch immer für eine Miliartuberkulose gehalten, oder aber bei etwas kritischerer Einstellung des betreffenden Untersuchers als „ein ungewöhnlicher Befund" *(Margarete Laache)* registriert. Auf die Bedeutung sorgfältigerer röntgenologischer Analyse dieser Fälle weist neuerlich *Guerquierre* hin.

Die diagnostischen Schwierigkeiten, die übrigens auch bei dem Befallensein anderer Organe, z. B. der Milz, vorkommen — wir erinnern an den Fall von *Secretan* (zit. nach *Martenstein*), bei welchem *Banti*sche Krankheit fälschlich erkannt und Splenektomie ausgeführt wurde —, werden meistens durch die gleichzeitig auftretende, leicht zu deutende Miterkrankung der Haut überwunden. Handelt es sich aber um eine isolierte Erkrankung eines inneren Organes ohne Mitbeteiligung der Haut, dann können diese Schwierigkeiten in vivo unüberwindbar sein. Es ist daher mit der Möglichkeit des Auftretens derartiger Vorkommnisse — nach der Entlarvung des Sarkoids als einer Allgemeinerkrankung — stets ernst zu rechnen, obwohl die hierher gehörigen kasuistischen Belege noch spärlich sind. Immerhin scheinen erfahrene schwedische Obduzenten *(Walgren)* solche Fälle am Seziertisch gesehen und schon makroskopisch erkannt zu haben. *Schaumann* berichtet über einen Fall, der unter unklaren Symptomen verschied, dessen Haut erscheinungsfrei war und bei dem eine ausgedehnte Sarkoiderkrankung der inneren Organe durch die Obduktion entdeckt und histologisch sichergestellt wurde.

Das Vorkommen isolierter Lokalisation der *Besnier-Boeck*schen Erkrankung in der *Lunge* und die praktische Bedeutung dieses Problems

für die Kinderheilkunde illustriert die Krankengeschichte unseres Falles [1].

Das 13jährige Mädchen K. E., welches bisher ganz gesund und gut entwickelt war (zweites Kind vollkommen gesunder Eltern, die ältere Schwester gesund und kräftig), erkrankte im April 1934 mit subakuten und schleichenden *grippalen* Erscheinungen. Es stellte sich eine ausgesprochene Appetitlosigkeit ein, welche einen Gewichtssturz von 41 auf 37 kg im Laufe eines Monats bewirkte. Gleichzeitig traten subfebrile Temperaturen auf (37,3—37,7°, manchmal, aber selten über 38°). Die Kranke *hustete* und klagte über Mattigkeit. Der Husten war trocken, trat anfallsweise auf und ermüdete die Kranke sehr. Auf der Haut der Unterschenkel und auf den Unterarmen erschienen vorübergehend schmerzlose, bläulich verfärbte kleine Knötchen. Sie konnten angeblich nur 3 Tage lang beobachtet werden.

Die ärztliche Untersuchung ergab damals, laut den Angaben der Eltern (das Mädchen ist das Kind eines Arztes), überhaupt keinen auskultatorischen Befund in den Lungen. Es konnte zu dieser Zeit lediglich eine geringfügige Schallverkürzung in der rechten Parasternallinie vermutet werden. Die Milz war dagegen mäßig vergrößert.

Erst die angeordnete *Röngtenaufnahme* des Brustkorbes brachte den überraschenden Befund, welcher mit dem fast vollkommenen Mangel der perkutorischen oder auskultatorischen Erscheinungen in krassem Gegensatz stand. Die Röntgenaufnahme zeigte nämlich geradezu *enorme*, scharf abgegrenzte, *tumorartige Schatten in den beiden Hili*. Nun wurde eine Tuberkulinprüfung vorgenommen. Es konnte jedoch sehr bald festgestellt werden, daß sämtliche Tuberkulinproben vollkommen *negativ* ausfallen. Obgleich nun das Blutbild nichts Charakteristisches darbot und obgleich sonst keine Vergrößerung der Lymphdrüsen bei dem Kind feststellbar war, neigte damals die Diagnose zu malignem Lymphogranulom. Es wurden zwei Röntgenbestrahlungsserien angeordnet und in der Folge eine klimatische Behandlung im Gebirge. Nach der Durchführung der Röntgenbestrahlung in der ersten Junihälfte 1934 (*Blühbaum*-Krakau) begab sich die Kranke tatsächlich ins Gebirge. Dort erhielt sie 7 Wochen lang Stovarsol und Kalk. Der subjektive Befund erfuhr während dieser Zeit keine wesentliche Änderung, die Kranke war weiter appetitlos, sehr müde und wurde fortwährend von astmaartigem Husten gequält.

Erst anfangs Oktober kam es zu einer recht plötzlich einsetzenden Besserung. Das Müdigkeitsgefühl und die apathische Einstellung zur Außenwelt verschwanden ganz. Ebenso die Appetitlosigkeit. Der Husten und das Febrizitieren hörten ebenso auf. Diese *Remission* dauerte bis zur Jahreswende 1934. Die Kranke erreichte damals ein Körpergewicht von 48 kg. Gleichzeitig änderte sich ganz wesentlich das Röntgenbild: Die tumorartigen Schatten zeigten örtliche Aufhellungen, wobei jedoch gleichzeitig eine fleckförmige Verschattung des Lungenparenchyms auftrat.

Dieser Remission folgte nun im Januar 1935 — während eines abermaligen Aufenthaltes der Patientin im Gebirge — eine neuerliche Verschlechterung. Subfebrile Temperaturen, Husten, große Mattigkeit und vollkommene Appetitlosigkeit stellten sich wieder ein. Eine Rückkehr in die Stadt und abermalige Röntgenbehandlung wurden angeordnet. Der Zustand der Kranken blieb aber längere Zeit stationär und erst im Sommer 1935 kam es zu einer *zweiten Verbesserungsremission*. Die Röntgenbilder zeigten während dieser Zeit eine fortschreitende Aufhellung der Tumorschatten, jedoch mit fortschreitender, marmorartiger, stark an miliare Aussaat erinnernder Verdichtung des Parenchyms vergesellschaftet.

Im Sommer 1935 wurde zum drittenmal eine Röntgenkur vorgenommen (*Meisels*-Lemberg), wonach ein Gebirgsaufenthalt angeschlossen wurde. Dort trat nun eine kurz dauernde, aber sehr ausgesprochene Verschlechterung des Allgemein-

[1] Demonstriert in der Sitzung der polnischen Ärztegesellschaft in Lwow, und in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft.

befindens auf, welche von einer so rasch einsetzenden Besserung gefolgt wurde, daß die Kranke im Schuljahr 1935/36 ihren Schulbesuch wieder aufnehmen konnte.

Im Sommer 1935 wurden die Tuberkulinproben wiederholt. Es wurde sogar das Tuberkulin vom *Aviartypus* zur Anwendung gebracht. Alle diese Proben verliefen *vollkommen negativ*. Auch die von Zeit zu Zeit kontrollierten Blutbilder ergaben gar keine charakteristischen Resultate. Es fehlten vor allem die für das Lymphogranulom charakteristische Eosinophilie, sowie die Lymphopenie. Die weißen Zellen zeigten gar keine Veränderungen. Während der Verschlechterungsperioden hingegen konnte man eine deutliche Anämie mit angedeuteter Anisocytose und Poikilocytose feststellen.

Im Frühling 1936 erkrankte die Patientin an einer Grippe mit Angina, an welcher damals die ganze Umgebung der Patientin litt. Während aber bei der Umgebung diese Erkrankung sehr leicht verlief, entwickelte sich bei der Patientin eine recht schwere Bronchopneumonie. Während dieser Bronchopneumonie erhielt die Patientin 30 ccm Blut (vom Vater) intramuskulär.

Gleichzeitig mit der Rekonvalescenz nach diesem schweren Leiden stellte sich eine ans Wunderbare grenzende Besserung des Grundleidens ein, welche namentlich auch in dem Röntgenbefund zum Ausdruck kam.

Die Kranke wurde nunmehr gesund. Sie erfreut sich jetzt, also seit über einem Jahr, einer ausgezeichneten Gesundheit, besucht die Schule, geht allen ihren normalen Beschäftigungen nach und fühlt sich vollkommen wohl. Der Röntgenbefund der Lunge ist so gut wie normal.

Epikrise. Aus dieser abgekürzten Darstellung der Krankengeschichte unserer Patientin gehen folgende Charakteristika des hier in Frage kommenden Leidens mit einer besonderen Prägnanz hervor: Der Anfang des Leidens war nicht charakteristisch, trat subakut auf und konnte als eine grippale, schleichend verlaufende Infektion gedeutet werden. Das Symptomenbild dieser Initialerkrankung umfaßte gewisse Grunderscheinungen, welche sich dann später, bei jeder Verschlechterung, wiederholten. Es waren das: subfebrile Temperaturen, Husten, Atembeschwerden, Mattigkeitsgefühl, Appetitlosigkeit und Gewichtsabfall. Der 2 Jahre dauernde Verlauf des Leidens ließ einen wellenartigen Charakter erkennen: Längeren Perioden der Verschlechterung folgten ebenso längere Perioden der Remissionen. Dieser Umstand erinnerte stark an analoge Erscheinungen beim malignen Lymphogranulom. Die Blutbilder waren jedoch stets uncharakteristisch, die Tuberkulinproben konstant vollkommen negativ. Auch die physikalische Untersuchung konnte keinen deutlichen Befund zutage fördern, wenn wir von der problematischen paravertebralen oder parasternalen Schallverkürzung absehen. Nur während der mit starkem Husten einhergehenden Verschlechterungen konnte man diffus Pfeifen und Giemen, mit ab und zu groben Rasselgeräuschen vergesellschaftet, hören. Solche Befunde konnten aber nur vorübergehend erhoben werden und erinnerten dann stark an einen Asthmaanfall. Auf diese Weise müssen als das am meisten charakteristische Symptom, welches infolge seiner Intensität im Gegensatz zur Negativität sämtlicher anderer Befunde in den Vordergrund des Interesses heranrückt, eigentlich nur die Veränderungen betrachtet werden, welche in den Hilusdrüsen und im Lungenparenchym durch Röntgenstrahlen nachweisbar waren. Diese Veränderungen waren so

frappant, daß sie eine besondere Besprechung erheischen (s. unten). Schließlich war in unserem Falle der Ausgang dieses doch als schwer zu deutenden Leidens in eine vollkommene Genesung bemerkenswert, die, was besonders interessant ist, mit einer fast vollkommenen Restitution des röntgenologischen Lungenbefundes einherging.

Die *Diagnose* des soeben kurz geschilderten Leidens mußte, besonders anfänglich, auf unüberwindbare Schwierigkeiten stoßen. Drei Möglichkeiten kamen bei der diagnostischen Differenzierung dieses Falles in Betracht: *Tuberkulose*, *Tumor* und *maligne Lymphogranulomatose*.

Am leichtesten konnte klinisch die *Tuberkulose* ausgeschlossen werden. Die Röntgenbilder sahen zuweilen genau so aus, als ob es sich um eine miliare oder submiliare Aussaat handeln würde, wobei in Betracht zu ziehen war, daß die Miliartuberkulose eine Tuberkulinanergie bedingt, wodurch die Negativität der Tuberkulinproben erklärbar erschien. Der Allgemeinzustand der Kranken schloß jedoch eine solche Möglichkeit vollkommen aus. Dieser Allgemeinzustand war nie so schlecht, um die konstant auftretende Tuberkulinnegativität verständlich zu machen. Demgegenüber ist hervorzuheben, daß sogar tödlich verlaufende Fälle von Miliartuberkulose in ihren Anfangsstadien doch eine positive Mantoux-Reaktion aufweisen. Die Tuberkulinanergie ist als eine Enderscheinung aufzufassen und tritt kaum absolut auf. Gegen die Annahme einer Miliartuberkulose, auch wenn wir sehr seltene Formen dieser Erkrankung in Betracht ziehen (Vogeltuberkulose), sprach schließlich auch der Verlauf und der Ausgang der Erkrankung. Ebenso relativ leicht war auch ein Mediastinaltumor auszuschließen. Den Röntgenbildern nach, namentlich auch mit Rücksicht auf die Ausstreuung der hypothetischen Tumormassen in das Lungenparenchym und ihr rasches Wachstum konnte es sich in unserem Falle nur um einen *malignen Tumor* handeln. Dagegen sprachen: Ein vollkommener Mangel der Metastasen, Abwesenheit sonstiger Zeichen der Malignität, was besonders bei dem sich rasch verändernden Röntgenbild sehr eindrucksvoll war, vollkommener Mangel der Kachexie und schließlich der Ausgang.

Am schwierigsten war es, klinisch das *maligne Lymphogranulom* auszuschließen. Das von uns beschriebene Krankheitsbild hat mehrere Merkmale mit den klinischen Bildern einer malignen Lymphogranulomatose gemeinsam. Die Remissionen in dem Allgemeinbefinden, welche mit ebensolchen Remissionen in dem Temperaturverlauf vergesellschaftet waren und welchen die Erkrankung einen wellenartigen Verlauf verdankte, konnten als typisch für die Lymphognomatose betrachtet werden. Dagegen sprachen die uncharakteristischen Blutbefunde, ferner vollkommener Mangel irgendeiner anderen Lokalisation in den Lymphdrüsen, zum Schluß wiederum der Ausgang in vollkommene Heilung.

Die von uns vertretene Diagnose des geschilderten Leidens, welche zum erstenmal von der dermatologischen Seite (*Goldschlag*) zur Diskussion gebracht wurde, stützt sich neben dem allgemeinen klinischen Bild auch auf die auffallenden, in ihrem Verlaufe röntgenologisch feststellbaren Veränderungen in den Lungen und dem Mediastinum. Der Mangel entsprechender Veränderungen an der Haut und an anderen Organen (in erster Linie im Knochensystem, wie das recht häufig bei der *Besnier-Boeck*schen Erkrankung anzutreffen ist) konnte unsere diagnostische Auffassung nicht erschüttern, obgleich er sie am Anfang

besonders schwierig machte. Isolierte Lokalisationen des genannten Leidens in der Lunge und den mediastinalen Lymphdrüsen sind bekannt und sind, wenn auch als recht seltene Vorkommnisse, beschrieben. Wahrscheinlich kommen sie häufiger vor, als sie diagnostiziert werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß gerade diejenigen Fälle, welche namentlich in früheren Zeiten von verschiedenen Autoren als Fälle ausgeheilter Miliartuberkulose gedeutet wurden, als zum Teil hierhergehörig zu betrachten sind.

Wie bereits erwähnt, drängen sich in der Symptomatologie unseres Falles die sehr aufschlußreichen *Röntgenbefunde* an erste Stelle vor.

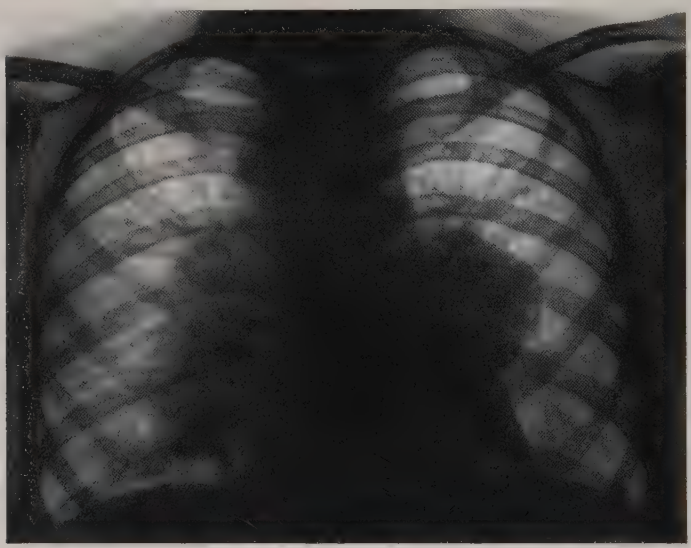


Abb. 1. August 1934.

Sie weisen imposante Veränderungen, sowohl in den beiden Hilusgebieten, als auch in den Lungenfeldern auf. Das am meisten Charakteristische ist für sie das Mißverhältnis zwischen ihrer Ausdehnung und dem subjektiven Befinden unserer Kranken, ihre Veränderlichkeit und zuletzt ihr fast völliger Schwund im Verlaufe der fast 3jährigen Beobachtungszeit.

Das erste Bild (Abb. 1) vom August 1934 zeigt neben einer leichten allgemeinen Verdunklung des ganzen Lungenbildes eine *starke Vergrößerung der Hilusdrüsen*. Rechterseits sind sie oval geformt und erreichen die Größe einer mittleren Gurke, linkerseits sind sie halbkugelig und etwa kleinapfelgroß. Sie sind gleichmäßig dicht und scharf, bogig konturiert. Die paratracheale Drüse ist ebenfalls stark vergrößert und springt bogenförmig in das rechte subclaviculare Feld hervor. Die Lungenfelder weisen in dieser Zeit noch keine größeren Veränderungen auf. Nur die Lungenzeichnung ist allgemein vermehrt. Vom linken Hilus gehen in das Subclaviculafeld streifenförmige Verdichtungen ab. In den mittleren Feldern sind spärliche kleine, zarte Flecken zu bemerken. Das Zwerchfell steht in normaler Höhe, ist gut beweglich und normal gerundet. Die Zwerchfellwinkel sind frei.

Dieses Bild bleibt aber nicht lange bestehen und schon 2 Monate später, wie es die Röntgenaufnahme vom Oktober 1934 zeigt (Abb. 2), treten in ihm deutliche Veränderungen auf. Das Lungenbild ist jetzt im allgemeinen viel heller. Die Hilusdrüsenschatten sind kleiner, weniger dicht und massig. Durch ihr Inneres scheinen kleine, fleckenförmige Aufhellungen durch. Die Konturen sind nicht mehr so scharf und scheinen jetzt unregelmäßig ausgezackt, besonders die des rechten Hilusschattens. Die paratracheale Drüse ist ebenfalls weniger homogen dicht und etwas heller. Die Lungenzeichnung beider Lungenfelder ist mittelstark vermehrt, besonders links.

Im weiteren Verlauf werden die Hilusdrüsenschatten immer kleiner, flacher und heller. Gleichzeitig tritt aber in den beiden Lungenfeldern eine immer dichter

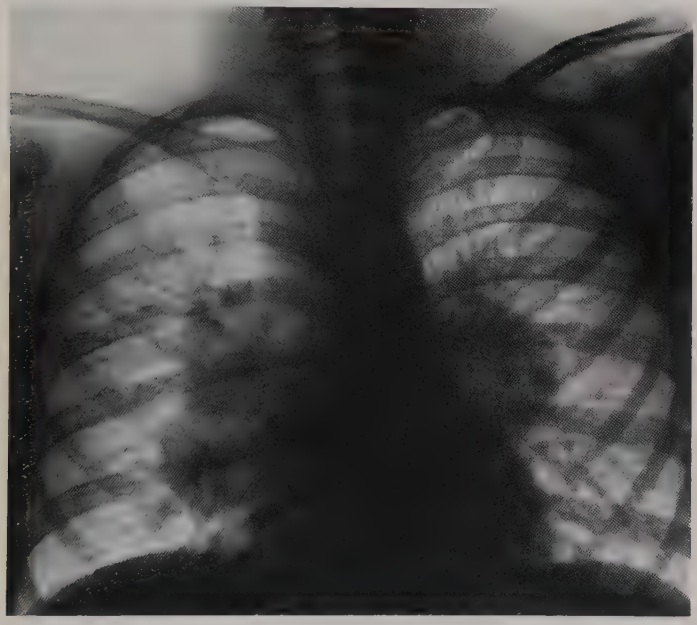


Abb. 2. Oktober 1934.

werdende Ausschüttung von zahlreichen kleinfleckigen Verdichtungen auf. Am deutlichsten zeigt diesen Zustand das Bild vom Juli 1935 (Abb. 3). Die Hilusschatten haben sich hier bis zu einem Drittel verkleinert, ihr Schatten ist stark ungleichmäßig, die äußeren Konturen sind unscharf und ganz unregelmäßig. Das betrifft insbesondere den linken Hilusschatten. Auch die paratracheale Drüse weist jetzt eine deutliche Verkleinerung auf. Beide Lungenfelder sind von zahlreichen, dichten, kleinfleckigen und weich konturierten Herdschatten eingenommen. Die dichteste Aussaat weisen sie in den mittleren und unteren Partien des rechten Lungenfeldes auf, aber auch in den Spitzen und in den Subclaviculargebieten sind sie ziemlich zahlreich. Das Zwerchfell ist wie früher, glatt konturiert, steht in normaler Höhe und ist normal beweglich. Die Zwerchfellwinkel sind frei.

Weitere Veränderungen, die sich im Laufe der Zeit hier abspielen, bestehen vor allem im langsamen und steten Zurücktreten und Abblassen der kleinfleckigen Verdichtungen. Sie werden immer weniger intensiv und auch die Dichte ihrer Anordnung nimmt allmählich ab. Die Konturen — anfänglich ziemlich weich und

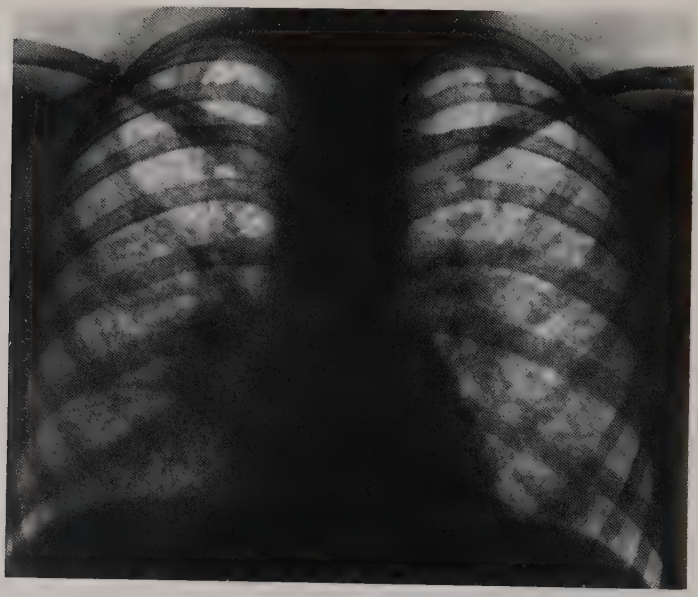


Abb. 3. Juli 1935.

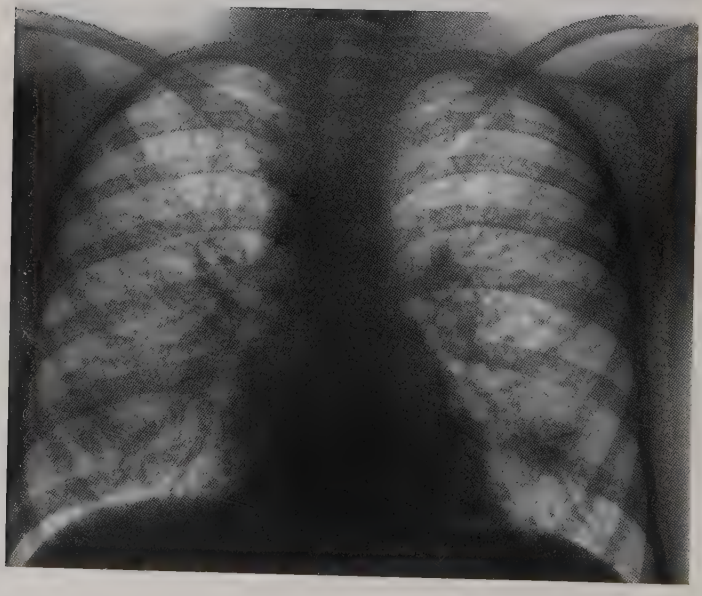


Abb. 4. November 1935.

verschwommen — werden härter und schärfer. Die Lungenfelder erscheinen infolgedessen ziemlich grau. Die Hilusschatten kommen zu fast normaler Größe und

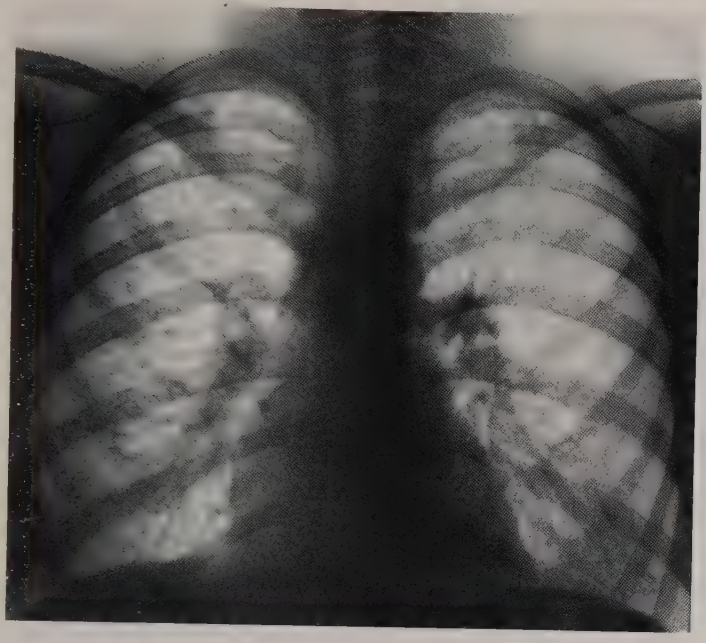


Abb. 5. September 1936.

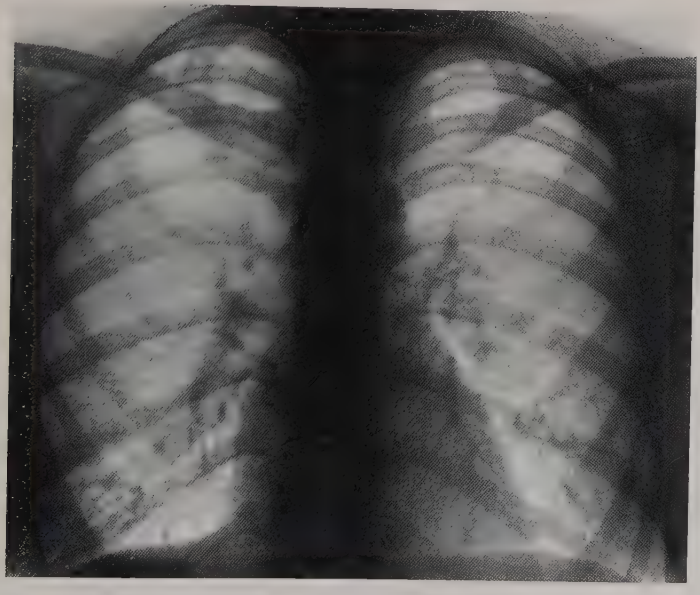


Abb. 6. Dezember 1936.

Dichte. Auf dem Bild (Abb. 4) vom November 1935 sind die kleinfleckigen Verdichtungen, mit denen beide Lungenfelder durchsetzt sind, deutlich blässer und

härter als vor 3 Monaten. Was aber die Dichte ihrer Anordnung betrifft, so ist sie in dieser Zeit noch fast dieselbe wie vorher.

In weiterer Folge werden die kleinfleckigen Verdichtungen immer zarter und weniger dicht. Dies betrifft insbesondere die oberen Partien, die langsam normale Helligkeit erlangen. Auf der Aufnahme vom September 1936 (Abb. 5) ist auch die Helligkeit in den oberen Lungengebieten fast ganz normal. Die kleinfleckigen Verdichtungen haben sich von diesen Teilen ganz zurückgezogen. In den mittleren und unteren Partien sind sie noch zum Teil erhalten und bilden hier eine ziemlich zarte, netzartige Verschattung von verschwommenen Umrissen, die besonders ausgeprägt in den seitlichen Teilen des rechten Mittelfeldes erscheint. In den Hilusschatten treten einige rundliche, kleine Kalkherde auf. Das Bild vom Dezember 1936 (Abb. 6) zeigt bis auf Reste einer ganz zarten, netzförmigen Verschattung in den unteren und seitlichen Partien des rechten Lungenfeldes, die auch etwas angedeutet in den unteren seitlichen Partien des linken Lungenflügels zu sehen ist, normal helle Lungenfelder.

Zusammenfassend können wir in unserem Falle deutliche Metamorphosen in den röntgenologisch feststellbaren Veränderungen der Hilen und der Lungen, welche reichlich 2 Jahre in Anspruch nahmen, feststellen. Zuerst hatten wir mit mächtigen Hilusdrüsenmassen zu tun. Zu dieser Zeit waren die Veränderungen in den Lungen selbst noch ziemlich gering. Später erlitten die Drüsentumoren langsam eine Verkleinerung, wahrscheinlich unter dem Einflusse von Bestrahlungen, die die Kranke im Frühjahr 1935 andernorts erhielt, bis sie 2 Jahre später völlig verschwanden. Gleichzeitig aber trat in den beiden Lungenfeldern eine dichte und ziemlich gleichmäßig angeordnete Ausstreuung von kleinfleckigen Verdichtungen auf. Diese Verdichtungen, anfänglich weich und dicht, wurden allmählich härter und blässer, um endlich, nach Verlauf von 2 Jahren, ebenfalls fast vollkommen zu verschwinden.

Sowohl die Veränderungen in den Hilen als auch in den Lungenfeldern sind für sich allein nicht charakteristisch genug. Die mächtigen Hilustumore ließen anfangs an *maligne Lymphogranulomatose*, an *Lymphosarkom* und auch an *leukämische Drüsentumoren* denken. Diese Erkrankungen konnten aber auf Grund der klinischen Untersuchungen und Beobachtungen ausgeschlossen werden.

Viel schwieriger gestaltete sich dagegen die *röntgenologische Differenzierung* einer *Tuberkulose*, besonders mit Bezug auf disseminierte Formen gutartigen Verlaufes. Fälle „gutartiger Formen der Miliartuberkulose" sind in der letzten Zeit durch Röntgenuntersuchung öfters an den Tag gefördert worden. Sie geben röntgenologisch und klinisch ähnliche Bilder. Der sehr chronische, ausgesprochen gutartige Verlauf unseres Falles, Mangel an Zerfall und Verkalkung, kein Übergang in Verkäsung und endlich eine gänzlich und nur zum Teil auf Bestrahlungen (Hilusdrüsen) zurückführbare Rückbildung, sowie kein weiteres Auftreten von tuberkulösen Herden in anderen Organen sprechen zwar sehr eindringlich gegen die tuberkulöse Natur des Leidens, sind aber nicht eindeutig genug, um die Diagnosestellung zu ermöglichen. Auffallend, aber ebenfalls differential-diagnostisch nicht verwertbar, ist ferner die Schnelligkeit, mit der sich die Metamorphosen in den röntgenologisch-morphologischen Veränderungen abgespielt haben.

Der differentialdiagnostische Wert der Röntgenbefunde in unserem Falle mußte daher durch das Ergebnis der klinischen Untersuchung und der Tuberkulinprüfung ergänzt werden. Erst zusammen mit dem klinischen Verhalten des Falles und mit der absoluten Negativität sämtlicher Tuberkulinproben gewinnt er an Bedeutung, und da die tuberkulöse

Natur des Leidens ausgeschlossen werden konnte, zwingt er uns zur Annahme einer zwar im Röntgenbild ähnlichen, sonst aber grundverschiedenen Erkrankung. Als eine solche kommt unserem heutigen Wissen zufolge nur die *Boeck-Besnier*sche Krankheit in Betracht.

Die *Diagnosestellung* in unserem Falle war dadurch ganz besonders erschwert, daß an der Haut gar keine Erscheinungen zu bemerken waren. Es sind aber im Schrifttum Fälle bekannt, die autoptisch verifiziert werden konnten und wo es ebenfalls lediglich zum Befallensein der Lungen und anderer innerer Organe kam, wogegen an der Haut gar keine Veränderungen nachweisbar waren. *Der Mangel an diesen charakteristischen Hautveränderungen ist also gegen unsere Diagnosestellung nicht verwertbar.*

Die erste Veröffentlichung, welche sich mit hierher gehörigen Lungenveränderungen befaßt, stammt von *Schaumann* noch aus dem Jahre 1914. Ein Jahr später beschrieben sie *Bittdorf* und *Kuznitzky*. Über weitere Fälle berichteten *Kirklin, Morton, Aßmann, Pautrier, Nielsen, Saacke* u. a. Es handelte sich durchwegs um Erwachsene.

Schaumann, sowie *Pautrier* unterschieden zwei Arten von Lungenveränderungen bei der Erkrankung von *Besnier-Boeck:* 1. Eine symmetrische Ausstreuung, undurchsichtiger Herde, die angeblich den Metastasen einer Leukämie (?) ähnlich sein sollen und 2. Fibröse, peribronchitische Infiltrationen mit vergrößerten Hilusdrüsen und Perihilärverschattung.

Gadrat und *Marques*, die sich letzthin mit diesen Dingen befaßt haben, unterscheiden noch eine 3. Form, die einer käsig-fibrösen Lungentuberkulose ähnlich aussehen soll.

Diese Einteilung erscheint uns etwas zu eng gegriffen, weil sie die Metamorphosen, die sich in den Lungenveränderungen abspielen, wie das so deutlich in unserem Falle beobachtet werden konnte, nicht berücksichtigen. Sämtliche Autoren, auch die letztgenannten, betonen aber den sehr chronischen und gutartigen Verlauf und den hauptsächlich produktiv-proliferierenden Charakter der Lungenveränderungen, ihre völlige Rückbildungsfähigkeit, sowie den Mangel an klinischen Erscheinungen von seiten der Lungen, weshalb diese Fälle nur röntgenologisch, nicht aber durch Perkussion und Auskultation erkannt werden können. Unser eigener Fall zeichnete sich ebenfalls durch diese Merkmale aus.

Was die Häufigkeit der soeben geschilderten Veränderungen in den Lungen und in den Tracheobronchialdrüsen bei der *Besnier-Boeck*schen Krankheit betrifft, so gehört ihr Auftreten keinesfalls zu Seltenheiten. *Martenstein* fand sie in 45 Fällen. *Kißmayer* verzeichnete sie 19mal auf 24 beobachtete Fälle. Andere Autoren wie *Pautrier*, sowie *Nielsen* fanden sie mit ähnlicher Häufigkeit vor, *Lomholt* noch häufiger. Dieses so häufige Auftreten derartiger Lungenveränderungen bei der *Besnier-Boeck*schen Krankheit legt uns den Gedanken nahe, daß die Fälle, die unter dem Bilde ausgesprochen gutartig verlaufender disseminierter Lungentuberkulose auftreten und die von manchen Autoren *(Boedecker, Martenstein)* als „*Lungentuberkulide*" bezeichnet worden sind, in Wirklichkeit als Fälle von *Besnier-Boeck* aufzufassen sind. Die in der Literatur niedergelegten Beschreibungen solcher Fälle lassen diese Vermutung berechtigt erscheinen.

Das Wesen und *die Ätiologie* des Sarkoids sind noch in volle Dunkelheit gehüllt. Die ersten Beschreiber dieses Leidens — *Boeck* und seine Anhänger — glaubten nach anfänglicher Verknüpfung der neuentdeckten Krankheit mit der zu ihrer Zeit modernen *Pseudoleukämie*, schließlich doch eine Varietät der *Hauttuberkulose* annehmen zu müssen. *Niels Dambolt* und *Einar Hwal* haben im Zusammenhang damit darauf aufmerksam gemacht, daß bereits *Boeck* die Hautmanifestationen nur als ein Teilsymptom eines allgemeinen Leidens gewertet hatte.

Darier hält nicht mehr an der „Tuberkulidnatur" des Sarkoids fest, sondern schreibt ihm den Charakter eines Syndroms zu, welcher bei einer entsprechenden „Disposition des Terrains" durch verschiedene Noxen, auch infektiöser Natur (Tuberkulose, Lues usw.) provoziert werden kann. Diese „*Sarkoidbereitschaft*" des Organismus unterstreicht auch *Oppenheim* in einer Diskussionsbemerkung zur Demonstration von *Goldschlag*. *Hallopeau*, *Zieler*, *Bittdorf* und *Kuznitzky*, *Leszczyński*, *Rabello* jun., *Kißmayer* u. a. treten dagegen für eine nosologische Selbständigkeit des Leidens ein und halten es für eine *infektiöse, granulomartige Krankheit sui generis*, unbekannter Ätiologie. *Pautrier* ist von dem Systemcharakter des Leidens (Reticuloendothéliose) überzeugt. Bezüglich der Ätiologie ist er dagegen sehr zurückhaltend. Der Versuch *Kreibichs*, die *Besnier-Boeck*sche Krankheit im Rahmen der Lymphogranulomatosis maligna unterzubringen, muß als gänzlich gescheitert betrachtet werden. Der eifrigste Vorkämpfer für die Auffassung des Sarkoids als einer Systemerkrankung ist *Jörgen Schaumann*. Für ihn ist das lymphatische Gewebe in verschiedenen Organen der Prädilektionssitz des granulomatosen, das pathologische Substrat der Krankheit bedingenden Prozesses. Er diskutiert interessanterweise die Möglichkeit, daß die Krankheit nicht selten in den inneren Organen ohne gleichzeitige Hautmanifestationen ihr Dasein führt. Der bereits zitierte, autoptische Befund von seinem Fall 4 unterstützt diese theoretische Erwägung auf das Überzeugendste. Nicht ohne Widerspruch ist dagegen die *Schaumann*sche Nomenklatur „*Lymphogranulomatosis benigna*" geblieben. Da bekanntermaßen die *Sternberg-Paltauf*sche (Lymphogranulomatosis maligna) und *Nicolas-Favre*sche Krankheit (Lymphogranuloma inguinale) nichts mit der *Besnier-Boeck*schen Krankheit zu tun haben, könnte die *Schaumann*sche Nomenklatur nur zu Mißverständnissen Anlaß geben. Es wird auch gar nicht für bewiesen betrachtet, daß der Hauptsitz des pathologischen Prozesses bei der *Besnier-Beck*schen Krankheit in dem lymphatischen Gewebe zu suchen ist. Die *Straßburger Konferenz* hat sich daher schließlich für die Bezeichnung *Besnier-Boeck*sche Krankheit ausgesprochen. Der historischen Gerechtigkeit werden wir sicherlich besser entsprechen, wenn wir von der *Boeck-Besnier-Schaumann*schen Krankheit reden.

Die bereits erwähnten Vermutungen über die *Beziehungen des Sarkoids zur Tuberkulose sind* praktisch sehr wichtig und nehmen auch im Schrifttum viel Raum ein. Von Anhängern der tuberkulösen Ätiologie, unter welchen *Volk*, sowie *Schaumann* in erster Linie zu nennen sind, wird auf das gleichzeitige Vorkommen sicherer Haut- und Organtuberkulose, auf die histologischen und bakteriologischen Befunde und auf die Tierimpfungen hingewiesen. Dem wird entgegengehalten, daß die Tuberkulose eine so häufige Erkrankung ist, daß ihr Auftreten im Laufe eines so eminent chronischen Leidens, wie es das Sarkoid darstellt, dem Zufall zugeschrieben werden kann. Die Beobachtungen, daß die Sarkoiderscheinungen mit der Entwicklung der Tuberkulose der inneren Organe verschwanden *(Schaumann*, *P. Bonnevie* und *Torben K. With)* sind so

spärlich, spontane Remissionen beim Sarkoid dagegen so häufig, daß dieses Argument gar nicht in die Wagschale fallen kann. Wir wissen übrigens, daß manche Infektionen und viele ergotrope Wirkungen (Masern, Malaria, Erysipelas usw.) durch den Einfluß auf das biologische Gleichgewicht das Schwinden anderer Krankheitssymptome verursachen. Die Resultate der Tierimpfungen, auf die sich die Anhänger der tuberkulösen Theorie berufen, sind sehr umstritten. Der bekannte Fall von *Kyrle*, den auch *Volk* mit gewissem Zögern zur Stütze der tuberkulösen Ätiologie heranzieht, hält nach *Pautrier* ernster Kritik nicht stand. *Der direkte Nachweis der Bacillen in den Sarkoidprodukten ist noch nie gelungen.* Diese konstant auftretende Tatsache hat *Schaumann* 1917 dazu gebracht, folgendes darüber zu sagen: „On est en droit de supposer pour le lymphogranulome bénin un agent différent de celui de la tuberculose."

In den folgenden Jahren bleibt aber *Schaumann* dieser Erkenntnis nicht mehr treu. Die Untersuchungen über die Variabilität und die eventuelle Filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus bringen ihn auf den Gedanken, diese Faktoren für die Erklärung der Ätiologie des Sarkoids heranzuziehen. Er glaubte auf Grund seiner letzten bakteriologischen Studien, welche vorderhand weder von einer anderen Seite bestätigt, noch einer Kritik unterzogen worden sind, dem bovinen Typus des *Koch*schen Bacillus die ätiologische Rolle in der Entstehung des Sarkoids zusprechen zu dürfen. Andere warme Anhänger der tuberkulösen Ätiologie des Sarkoides *(Jordan-Osborne)* fühlen sich dagegen noch nicht berechtigt, anzunehmen, daß der Nachweis der tuberkulösen Ätiologie des Sarkoids gelungen sei.

Von allergrößter Wichtigkeit für die Erforschung der Sarkoidfrage sind die *Obduktionsbefunde.* Dank dem chronisch gutartigen Verlauf des Leidens ist ihre Zahl leider recht spärlich. Immerhin verdanken wir den unermüdlichen Studien *Schaumanns* vier ausführliche Sektionsprotokolle. Bei dem 1. und 3. Fall der bereits zitierten Arbeit fanden sich tuberkulöse Veränderungen der Lungen. Der 2. und der 4. Fall waren dagegen tuberkulosefrei. Bakteriologische Untersuchungen und Tierimpfungen verliefen negativ. *Niels Dambolt* und *Einar Hval* haben unlängst den noch von *Boeck* im Jahre 1905 beschriebenen Fall seziert. Außer Hautinfiltraten fanden sich Sarkoidveränderungen in den Knochen, Drüsen, Lungen und in der Milz. Sowohl klinische, biologische, als bakteriologische Untersuchungen, welche in vivo während des letzten Spitalaufenthaltes des Patienten im Jahre 1934 durchgeführt werden konnten, als auch genaueste makroskopische und histologische Durchuntersuchung des Sektionsmateriales ließen auch hier die Tuberkulose ausschließen.

Einige Worte verdient noch die Frage des Ausfalles der *Tuberkulinproben* bei den Fällen von *Besnier-Boeck.* Bekanntlich fallen bei dem echten malignen Lymphogranulom die Tuberkulinproben in der Regel negativ aus. Auch wenn es sich um Individuen handelt, die früher einmal tuberkulinpositiv reagierten. Diese Tatsache veranlaßte viele klinische Beobachter eine *Tuberkulinanergie* bei Lymphogranulom anzunehmen. Da es sich hier um ein Leiden mit infauster Prognose handelt, so ist bei dem allmählichen und durch die spezifische lymphogranulo-

matöse Erkrankung verursachten Schwund der Reaktionsfähigkeit dies nicht weiter wunderbar. Das häufige Auftreten der *Besnier-Boeck*schen Krankheit bei tuberkulinnegativen Individuen hat manche Autoren veranlaßt, etwas Ähnliches per analogiam auch hier zu vermuten. Da es sich aber bei der *Besnier-Boeck*schen Krankheit um ein gutartiges Krankheitsbild handelt, bei welchem ein Schwund der spezifischen Tuberkulinreaktionsfähigkeit nicht gut verständlich wäre, so spricht *Jadassohn* von einer „*positiven Anergie*" beim Sarkoid und stützt sich hierbei auf die Befunde von *Martenstein*, welcher auch im Blutserum Sarkoidkranker Individuen, die viel umstrittenen „Anticutine" gefunden haben will. *P. Bonnevie* und *Torben T. With* wollen mit ihren „quantitativen Untersuchungen" festgestellt haben, daß die „Verteilung der tuberkulosepositiven Fälle nach den Tuberkulinexponenten bei Sarkoidkranken wesentlich anders als bei gesunden tuberkulinpositiven Personen ist, da auffallend wenige Sarkoidkranke auf die kleineren Dosen reagieren". Diese Autoren sind geneigt, diesen Befund zugunsten der *Jadassohn*schen Theorie auszulegen, diskutieren aber auch die Möglichkeit, daß nur ein Teil der Sarkoidfälle tuberkulöser Ätiologie ist.

Abgesehen davon, daß der Ausdruck „*positive Anergie*" *sinnlos* ist und längst fallengelassen werden sollte (Anergie heißt Mangel an Reaktionsfähigkeit, ein „positiver Mangel" ist aber ein Ding der Unmöglichkeit!), und abgesehen davon, daß die Natur der sog. „Anticutine" bis zum heutigen Tage nicht geklärt ist, so daß sogar an ihrer Spezifität gezweifelt werden kann, spricht gegen diese Auffassung der Umstand, daß die Häufigkeit der Sarkoidfälle gar nicht etwa parallel der Tuberkulosehäufigkeit angetroffen wird. So haben wir hier in Lemberg ein sehr reichliches Tuberkulosematerial, wogegen die Sarkoidfälle recht selten vorkommen.

Wir können uns nicht entschließen, die absolute Tuberkulinunempfindlichkeit unseres Falles als eine *erworbene Tuberkulinadiaphorie* zu deuten, auch deshalb nicht, weil das Kind früher nie Zeichen einer Tuberkulose dargeboten hat und weil man beim erworbenen Schwund der Tuberkulinempfindlichkeit bei gutgenährten, in gutem Allgemeinzustand sich befindenden Individuen doch durch massive Tuberkulindosen Entzündungserscheinungen hervorrufen kann, solange noch die Tuberkuloseinfektion nicht gänzlich, biologisch liquidiert worden ist.

Unsere eigenen Beobachtungen und das Studium des referierten Schrifttums haben uns nicht von der tuberkulösen Ätiologie des Sarkoids überzeugt. Auch die therapeutischen Resultate, die mit Salvarsan, Gold und Antileprol erzielt werden, bestärken uns im ablehnenden Standpunkt gegenüber dem Versuche, das Sarkoid in der Hauttuberkulose untertauchen zu lassen. Vollständigkeitshalber fügen wir noch hinzu, daß mehrere Autoren — wir nennen nur *Pautrier*, *Kißmayer*, *Niels Dambolt* und *Einar Hval* — auch auf bemerkenswerte Einzelheiten des histologischen Bildes hinweisen, welche eine Unterscheidung von indurativen Formen der

Tuberkulose ermöglichen. In einer der letzten Publikationen, die der Übersicht der Sarkoidfrage auf der Grundlage von 60 Fällen gewidmet ist, hebt auch *Lomholt* hervor, daß es eine Reihe von Tatsachen gibt, die einer befriedigenden Begründung der tuberkulösen Pathogenese im Wege stehen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde ein Fall der *Besnier-Boeck*schen Krankheit bei einem 13jährigen Mädchen beschrieben und anschließend daran die Nosologie, die Klinik, die Röntgenbefunde und die Ätiologie dieses Leidens erörtert, in Anbetracht des Interesses, welches solche Fälle auch für die Kinderheilkunde beanspruchen.

2. Auch im Kindesalter sind isolierte Organlokalisationen des Sarkoids möglich.

3. Die Lokalisation in der Lunge ist lediglich auf Grund der charakteristischen Röntgenbefunde bei tuberkulin-vollnegativen Individuen mit gutem allgemeinen Zustand zu diagnostizieren.

4. Das Leiden ist auch bei Kindern gutartig und geht in volle Ausheilung aus.

5. Die tuberkulöse Ätiologie des Sarkoids wird abgelehnt und die Erkrankung für eine infektiöse Granulomatose sui generis, welche nicht nur die Haut, sondern auch die inneren Organe befallen kann, gehalten.

Schrifttum.

Aßmann: Klinische Röntgendiagnostik. Leipzig 1934. — *Bödecker:* Med. Klin. **27** (1932). — *Bonnevie, P.* u. *Torben K. With:* Arch. f. Dermat. **175** (1937). — *Darier:* Bull. Soc. franç. Dermat. **6** (1934). — *Gadrat* et *Marquès:* Bull. Soc. Radiol. méd. France **24** (1936). — *Goldschlag:* Wien. dermat. Ges., 18. März 1937. — *Guerquierre:* Arch. of Dermat. **4**, 682 (1937). — *Jordan-Osborne:* Arch. of Dermat. **4** (1937). — *Kirklin* and *Morton:* Radiology **16**, 3. — *Kißmayer:* Acta dermatovener. (Stockh.)**5** (1937). — *Kuznitzky-Bittdorf:* Münch. med. Wschr. **40** (1915). — *Leszczyński:* Bull. Soc. franç. Dermat. **6** (1934). — *Niels Dambolt* u. *Einar Hval:* Acta dermatovener. (Stockh.) **5** (1937). — *Nielsen:* Bull. Soc. franç. Dermat. **6** (1934). — *Martenstein:* Arch. f. Dermat. **1**, 147 (1927). — *Lomholt:* Acta dermatovener. (Stockh.) **2** (1937). — *Oppenheim:* Wien. dermat. Ges., 18. März 1937. — *Pautrier:* a) Bull. Soc. franç. Dermat. **6** (1934). — b) Presse méd. 8 (1936.) — c) Nouvelle Pratique Dermat. **1936**, T. 3. — *Rabello*, jun.: Ann. de Dermat. **6** (1936). — *Saacke, M.:* Med. Welt **4** (1936). — *Schaumann:* a) Bull. Soc. franç. Dermat. **7** (1933). — b) Brit. J. of Dermat. **48** (1936). — c) Sur le lupus pernio. Stockholm 1934. — d) Etudes bact. Stockholm 1917. — Bull. Soc. franç. Dermat. **6** (1934). — *Volk: Jadassohns* Handbuch der Hautkrankheiten, Bd. 10/1. 1931.

Universitäts-Kinderklinik Lemberg.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *de Rudder*.)

Der Einfluß jugendlichen Mütteralters auf die Nachkommenschaft.

(Erhebungen über Kinder minderjähriger Mütter[1].)

Von

Karl Schott.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. Januar 1938.)

Ein Einfluß des *Zeugungsalters* der Eltern auf die Nachkommenschaft wird weithin angenommen und in der älteren medizinischen Literatur auch nachzuweisen versucht. *Lenz* weist auf solche Anschauungen hin und lehnt sie ganz entschieden ab. Er sucht in Schwachsinn und ungünstigem Erbgut der Mütter, in Schädigungen der Väter durch Syphilis, Alkohol und Tabak eine Erklärung für die Beobachtungen über die Minderwertigkeit der Kinder besonders junger und alter Eltern.

Bei Untersuchungen über kindliche Krankheitsformen in ihrer Beziehung zu *hohem Alter* der Erzeuger fanden sich einwandfreie Zusammenhänge. Das große Zahlenmaterial *Bennholdt-Thomsens* zeigt eine deutliche Korrelation zwischen Mongolismus, weiter zwischen einzelnen Schwachsinnformen mit cerebralen Zeichen zu *hohem Alter der Mütter*; *hohes Väteralter* und *hohes Summenalter* der beiden Erzeuger wurde von ihm entgegen anderen Untersuchern als bedeutungslos erkannt.

Von *Körösi* glaubte aus seinen Unterlagen feststellen zu können, daß *junge Mütter* häufig *lebensschwache Kinder* zur Welt brächten. Neuerdings rät *Douglas P. Murphy* als günstigstes Alter der Mütter für ungestörte Beschaffenheit der Nachkommenschaft das Alter zwischen 20—25 Jahren. Er warnt vor Geburten vor dem 20. und nach dem 30. Lebensjahre. *Guggisberg* lehnt die Ansicht ab, daß irgendein Unterschied in der Lebensfähigkeit zwischen Kindern minderjähriger und denen älterer Mütter besteht. *G. D. Maynard* stellte bei der europäischen Bevölkerung Neuseelands eine besonders hohe Fruchtbarkeit bei den Müttern, die um das 15. Lebensjahr zum erstenmal gebären, fest. Außerdem war die Sterblichkeit bei deren Kindern bis zum Schulalter niedriger als bei denen älterer Mütter.

In keiner der Arbeiten über *Kinder junger Mütter* finden sich Angaben über das Alter der Väter. Ihm wird anscheinend kein besonderer Einfluß zugeschrieben.

Über den Einfluß hohen Elternalters auf die Nachkommenschaft, besonders im Sinne der mongoloiden Idiotie, bestehen wie schon erwähnt

[1] D. 30.

zahlreiche Untersuchungen. Über den *Einfluß* besonders *jugendlichen Alters* fanden wir in der Literatur jedoch nur ganz vereinzelte Angaben; in keiner der obengenannten Arbeiten wird die Frage der Keim- oder geburtstraumatischen Schädigung bei Kindern junger Mütter erörtert. Wir trafen auch nur auf wenig zahlenmäßige Erhebungen, die wir zum Vergleich bei unserer Aufgabe hätten verwenden können. *Reitzenstein* zitiert eine Statistik, nach der von 1889—1899 in Berlin 39 Kinder von Mädchen unter 15 Jahren geboren worden sind. Er bedauert, daß aus der Statistik nicht zu ersehen, was aus ihnen geworden ist. Nach *Körösi* sind in einem Zeitraum von 7 Jahren in Budapest 18 Kinder von Müttern unter 17 Jahren verstorben. *D. P. Murphy* berichtet von 173 mißbildeten Kindern, deren Mütter zwischen 15 und 19 Jahre alt waren. Außerdem fanden wir einzelne geburtshilfliche Statistiken über Geburten bei Erstgebärenden unter 16 Jahren. Wie die von *Stöckel* zitierte, nach der 1901—1913 an der Kieler Frauenklinik 81 Erstgebärende unter 16 Jahren entbunden wurden.

Die Frage „*junger Mütter*" interessiert heute noch in anderer Hinsicht: Neuerdings wurden an verschiedensten Orten auffällige Veränderungen des körperlichen Wachstums und der Reifung der jetzigen Jugend gegenüber der Vorkriegsgeneration beobachtet. *F. Prinzing* weist auf die Zunahme der Körpergröße der Schulkinder in diesem Jahrhundert hin. Diese Tatsache und das höhere Körpergewicht ist den Pädiatern beim Vergleich mit den Mittelwerten älterer Tabellen schon seit einer Reihe von Jahren aufgefallen *(Stettner)*. *K. Saller* spricht von einer wesentlich früheren Menarche der jetzt lebenden Bevölkerung. Ebenso weist *G. Frommholt* auf eine Verfrühung der Reife hin. *W. Koch* hat an einem großen Material — Leipziger Schuljugend — Werte für die einzelnen Komponenten der früheinsetzenden Reifung festgestellt. So eine Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit bei verkürzter Dauer des Wachstums und Eintreten der Menarche 2 Jahre früher als bei der vorigen Generation. Er bringt diese raschere, im Vergleich vorzeitigere Entwicklung mit Veränderungen menschlicher Lebensgewohnheiten — ausgedehntere Sonnenbestrahlung des Körpers — in Zusammenhang (Heliogene Acceleration der Entwicklung). *de Rudder* weist ebenfalls auf das frühere Einsetzen der Pubertät in der jetzigen Generation hin und hält diese Beschleunigung für zivilisationsbedingt (Acceleration der Intelligenzentwicklung und damit des Gesamtkörpers). Nach *W. Koch* ist auf die mögliche soziologische Bedeutung dieser Veränderungen besonders zu achten. Die *sexuellen Auswirkungen* der Frühreife lassen sich bisher noch nicht erfassen, und mehr als Vermutungen hat man darüber nicht angestellt. *H. Guggisberg* schildert Beziehungen zwischen Auftreten der ersten Menstruation und Zeitpunkt der ersten Geburt. Vielleicht äußert sich in Zukunft die biologische Wandlung der jetzigen Generation in einem zahlenmäßigen Ansteigen besonders junger Erstgebärender.

Sollte die früh einsetzende *Fortpflanzungsfähigkeit* auch entsprechend vorzeitig erlöschen — diese Möglichkeit wird besonders von *Koch* erörtert — so wäre eine solche Wandlung von höchster bevölkerungspolitischer Bedeutung. Die Ansichten der Frauenärzte widersprechen sich über das zeitliche *Verhältnis* zwischen *Menarche* und *Menopause*. *Wiesel* hält die Annahme, daß zeitig geschlechtsreife Frauen spät in das klimakterische Alter treten, für unrichtig. *Schröder* zitiert eine Arbeit *Schäfers*, der für Frühmenstruierte die höchste Durchschnittsdauer der Geschlechtsreife fand. *Neurath* zitiert *S. Skerdjukoff*, nach dem vorzeitige Menarche öfters mit vorzeitiger Menopause verbunden sein soll. Nach *Stöckel* korrespondiert früher Eintritt der Menstruation oft mit später Menopause. Wie sich das jedoch bei verändertem Reifungsrhythmus — *Koch* spricht von tropoidem Wachstum — verhält, ist zumindest zweifelhaft. Deshalb halten wir es doch für recht notwendig, die Möglichkeit vorzeitiger Menopause durch erneute Untersuchungen auszuschließen. Denn ein Weiterbestehen unserer bisherigen Gewohnheiten würde bei allgemein frühzeitiger einsetzenden Klimax, den Ausfall mehrerer fortpflanzungsfähiger Jahre im Leben der Frau bedeuten. *W. Koch* erwähnt als Ausgleichsmöglichkeit die Herabsetzung des zivilrechtlichen Mindestalters der Frau für die Eheschließung (vollendetes 16. Jahr). Er legt diesem Gedanken keine praktische Bedeutung bei, weil dieses Mindestalter bisher kaum ausgenutzt wird.

Um aber über die Berechtigung der weit verbreiteten Volksmeinung über die Schädlichkeit der Geburt bei sehr jungen Frauen für Kind und Mutter, im Hinblick auf die Veränderungen der Reifezeit entscheiden zu können, halten wir eingehende Untersuchungen über die Geburt bei jungen Müttern wegen der möglichen Auswirkungen auf die Nachkommenschaft für notwendig. Wir betrachten unsere Arbeit als einen *Beginn* zu Untersuchungen über faßbare biologische und soziale Auswirkungen früher Reife in der jetzigen Generation, da dem einzelnen Untersucher stets nur ein beschränktes, zahlenmäßig kleines Material zur Verfügung stehen wird.

Bei unseren auf Veranlassung *Bennholdt-Thomsens* erfolgten Erhebungen suchten wir die im Jahrzehnt 1926—1936 in Frankfurt a. M. entbundenen Mütter festzustellen, die zur Zeit der Geburt unter 16 Jahren 8 Monaten alt waren; deren Konzeptionstermin vor vollendetes 16. Lebensjahr anzusetzen ist[1].

Um Näheres über die Kinder dieser Mütter zu erfahren, suchten wir einen möglichst schonenden Weg des Vorgehens, um keine Verwirrung in die zum Teil schon lange gegründeten Ehen dieser Mädchen zu bringen. Da alle diese unehelichen Kinder, ganz ohne Rücksicht auf die soziale Lage ihrer Mütter, fürsorgerisch erfaßt wurden, versuchten wir, aus Fürsorge- und Amtsvormundschaftsakten uns ein Bild über ihre körperliche und psychische Entwicklung zu machen. Durch freundliche Vermittlung von Herrn Medizinalrat Dr. *Pfirsch* konnten wir die entsprechenden Akten aus den Fürsorgeämtern und zum Teil dem Stadtarchiv durcharbeiten. Leider war nur ein Teil der Kinder aktenmäßig erfaßbar. Besonders

[1] *Anmerkung.* Unsere Unterlagen gewannen wir durch Einsicht in die uns freundlicherweise durch Herrn Prof. *Seitz* zur Verfügung gestellte Kartei der Universitäts-Frauenklinik und durch dankenswerte Förderung seitens Herrn Prof. *Guthmanns* (Universitäts-Frauenklinik) und Herrn Stadtmedizinalrats Dr. *Pfirsch*, der uns die seit 1930 geführten Listen der Gefährdetenfürsorge der Stadt Frankfurt a. M. zugängig machte.

aus den Jahren 1926—1930 ging infolge Veränderungen in der Karteiführung eine große Zahl der Kinder unserer Suche verloren.

In dem Zeitraum 1926—1936 fanden wir 63 derartig junge Mütter. Von 39 konnten wir Genaueres über sie und ihre Kinder erfahren.

Die *Aktenangaben* setzen sich aus Berichten von Fürsorgern, Vertrauensleuten, ärztlichen Untersuchungen und Gutachten, Mitteilungen von Säuglingsberatungsstellen, Vormündern und teilweise auch Schulberichten zusammen.

Die Mehrzahl unserer Mütter lebt in elendem Großstadtmilieu und ist als Heim- und Fabrikarbeiterinnen, als Haus- und Lehrmädchen beschäftigt. Nur wenige kommen aus ganz gesicherten Familienverhältnissen und befinden sich ohne Beruf im elterlichen Hause. Es wird im einzelnen bei der Besprechung der Kinder zu erörtern sein, welche geistigen und charakterlichen Eigenschaften diese jungen Mütter aufwiesen.

Das Vormundschaftsgericht konnte nicht in allen Fällen den Kindesvater feststellen. Die Mädchen kannten ihn nicht mit Namen und hatten ihn z. B. nur ein- oder zweimal gesehen. Andere (bei 5 ausdrücklich vermerkt) hatten bereits mit mehreren Männern Geschlechtsverkehr, unter denen der Kindeserzeuger nicht herausgefunden werden konnte. Eine Gruppe der Väter (3) steht zu den jungen Müttern in einem verwandtschaftlichen Verhältnis, z. B. Vetter und Stiefvater. In den Akten wurden die Väter aus äußeren Gründen nicht charakterisiert, so daß wir auf eine Untersuchung des Vatereinflusses bei der Nachkommenschaft verzichten mußten. Aus den Akten ging nur bei einer Minderzahl der Frauen (5) eine spätere Verehelichung mit dem Kindesvater hervor. Diese Zustände weisen auf Schwierigkeiten hin, die sich einem Untersucher bei persönlichen Erhebungen ergeben werden.

Die jüngste der von uns gefundenen Mütter war zur Zeit der Geburt 14 Jahre 1 Monat alt. Von der Gesamtzahl standen 5 im 15. Lebensjahr, 20 im 16. und 38 waren zwischen 16 Jahren und 16 Jahren 8 Monaten alt.

In den einzelnen Beobachtungsjahren verteilt sich die Zahl der Mütter folgendermaßen:

Tabelle 1. Zahl der Entbindungen bei minderjährigen Müttern in den Jahren 1926—1936.

	1926/27	1927/28	1928/29	1929/30	1930/31	1931/32	1932/33	1933/34	1934/35	1935/36
Mütter	4	2	6	6	10	7	6	1	10	11

Das scheinbare Ansteigen seit 1930 beruht auf der genaueren Erfassung in den Akten der Gefährdetenfürsorge. In den Jahren 1926 bis 1930 konnten wir solch junge Mütter nur aus der Kartei der Frauenklinik feststellen; und ein Teil der Mädchen wurde zu Hause oder in Privatkrankenanstalten entbunden. Bei Berücksichtigung dieser Fehlerquelle ergibt sich ein durchschnittliches Gleichbleiben der Zahl der Entbindungen bei minderjährigen Müttern. Für die auffällig niedrige Anzahl im Jahrgang 1927—1928 und 1933—1934 wissen wir keine Deutung.

Leider haben wir infolge der anfangs erwähnten geringen zahlenmäßigen Erhebungen über Kinder junger Mütter keine *Vergleichsmöglichkeiten* mit anderen Orten und früheren Jahren. In den Statistiken des deutschen statistischen Reichsamtes (z. B. zur Bestimmung der Fruchtbarkeitsziffern) wird das Alter nicht in Einzeljahren, sondern in Gruppen

von 5 Jahren aufgeführt, beginnend mit der Altersgruppe 15—20 Jahre. Wir können deshalb aus ihnen für das uns gerade interessierende Alter von 14—17 Jahren keine Schlüsse über die Geburtshäufigkeit ziehen. Außerdem bestehen über das Alter unehelich Gebärender nach *Prinzing* in Deutschland nur spärliche Erhebungen.

Mit Bezug auf die geschilderten Beobachtungen über körperliche Frühreife in diesem Jahrhundert und den Beziehungen zwischen Menarche und Zeitpunkt der ersten Geburt seien hier die *Termine der ersten Menstruation* bei unseren in der Frauenklinik entbundenen jungen Müttern zusammengestellt.

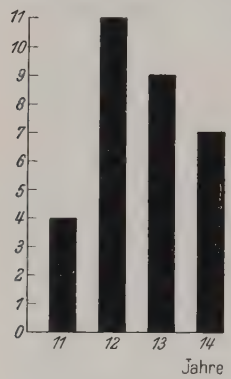


Abb. 1.
Der Menarcheeintritt bei 31 minderjährigen Müttern.

Als *Durchschnittswert* des *Menarcheeintritts* ergibt sich ein Alter von 12 Jahren und 7 Monaten. Es gleicht also unter Vorbehalt der kleinen Zahl dem von *Koch* für Leipzig festgestellten. Diese frühe Reife hat naturgemäß nichts mit einer Pubertas praecox im engeren Sinne, d. h. mit faßbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen zu tun.

Nach geburtshilflichen Erfahrungen haben minderjährige Kreißende im allgemeinen einen normalen *Geburtsverlauf (Stöckel)*. Morbidität und Letalität sollen niedriger als bei älteren Erstgebärenden sein. Wir fanden diese Angaben bei unseren jungen Müttern bestätigt. Keine von ihnen und ihren Kindern verstarben an den Folgen der Geburt. Wegen der allgemeinen Beurteilung der Kinder junger Mütter möchten wir besonders betonen, daß die Kinder solch junger Mütter keine besonderen *geburtstraumatischen* Schädigungen erfuhren. In den Krankenblättern und Fürsorgeakten fanden sich eine Reihe von *Komplikationen* vermerkt: 5mal Ruptur 1. Grades, 2mal manuelle Nachtastung wegen zurückgebliebener Placentareste, 1mal vorzeitiger Blasensprung, 1mal Zangengeburt, 2mal Nabelschnurvorfall mit anschließender Wendung nach Braxton Hix, 1mal schwere Nachgeburtsblutung, 1mal Eklampsie, 1mal Nierenbeckenentzündung während der Schwangerschaft.

Bei 5 Frauen wurde ein allgemein verengtes Becken festgestellt, das aber bei keiner zu besonderen Geburtsschwierigkeiten führte. 4 Frühgeburten im Gewicht zwischen 2000 und 2500 g erwiesen sich sämtlich als lebenskräftig. Bei der überwiegenden Mehrzahl verliefen Geburt und *Wochenbett* ohne irgendwelche Störungen.

Auch waren alle diese Mütter außer einer voll stillfähig. Leider ist in den Akten nicht vermerkt, wie lange die Kinder gestillt wurden. Eines wurde 3 Monate alt wegen Abstillungsdyspepsie in klinische Behandlung gegeben. In der *Stillfähigkeit* bieten nach unserem Material minderjährige Mütter keine auffällige Störungen. Oft wird allerdings wohl aus äußeren Gründen frühzeitige Abstillung erfolgt sein.

Besonders schwierig läßt sich nun die *Erziehungsfähigkeit* solch *junger Mütter* nur aus Aktenstudien beurteilen. Müttern, die sich bald nach der Geburt ihres Kindes mit dem Kindesvater verheirateten, die also sozialethisch am günstigsten zu beurteilen sind, wird in den Akten gewöhnlich ein gutes Urteil über Pflege des Kindes und Sauberkeit des Haushaltes ausgestellt. Auch die Minderjährigen, die sich weiter in geordneten elterlichen Verhältnissen befanden, verstanden ihre Kinder gut in Ordnung zu halten. In den Akten wird fast immer von den besuchenden Fürsorgern eingehend der allgemeine Eindruck von Mutter, Kind, Wohnung und Angehörigen gegeben. Diesen als normal zu geltenden Müttern kann ihre Erziehungstüchtigkeit nicht ohne weiteres bestritten werden. Allerdings behält der grundsätzliche Einwand, derartige Mütter könnten infolge ihres jugendlichen Alters ihre Kinder nicht zielsicher und wohlausgeglichen leiten, wegen unseres kleinen Materials und der doch nur kurzen Beobachtungszeit volle Geltung. Bei einem anderen Teile besteht ganz augenscheinliche Unfähigkeit, die Kinder richtig zu betreuen, und zwar kann bei 10 von den 39 Mädchen, über die wir genauere Lebensdaten erfuhren, auf ihre erzieherische Unfähigkeit geschlossen werden. Von diesen waren 4 in Fürsorgeerziehung, eine kam wegen Schwachsinn in eine Anstalt, eine mußte wegen Verwahrlosung einem Heim zur Betreuung übergeben werden, eine verließ ihr Kind und endete im Bordell; bei 3 anderen wird von Fürsorgern und in Schulberichten über die Kinder ausdrücklich Erziehungsuntauglichkeit festgestellt.

Die Kinder wurden fast durchweg in den ersten Lebensmonaten in Heimen gepflegt; ein Teil wurde später Zieheltern anvertraut, andere den Großeltern und auch den Müttern gegeben. Es ergibt sich demnach die Tatsache, daß ein großer Teil der Mütter selbst oder mit Hilfe nächster Verwandten in der Lage war, ihre Kinder ordnungsgemäß zu erziehen. Der kleinere Teil eindeutig pathologischer Typen versagte verständlicherweise völlig.

Unser Beobachtungsgut, das sich erstmalig mit dem *Schicksal der Kinder* minderjähriger Mütter befaßt, teilen wir in einzelne Gruppen ein, die sich nach dem Alter der Kinder richten.

Die *erste Gruppe* umfaßt Kinder, über die sich bis ins Schulalter hinein Aktenangaben fanden (Tabelle 2).

Diese Gruppe, bei der das Alter der Kinder schon einen differenzierten Eindruck von der Gesamtpersönlichkeit ermöglicht, ist sehr klein. Nur besondere soziale Mißstände oder noch nicht erfolgte Legitimierung machten solch lange fürsorgerische und amtsvormundschaftliche Betreuung notwendig. 4 von diesen 5 Müttern sind als charakterlich und geistig minderwertig zu betrachten — Fürsorgeerziehung, Versagen im sozialen Leben. Ihre Kinder zeigen alle Abwegigkeiten — Förderklasse, Unbegabtheit, psychische Lahmheit, Bettnässer. Ihre körperliche Entwicklung war nicht auffällig gestört. Rachitis und Schwächlichkeit sind

Tabelle 2. Angaben über Kinder minderjähriger Mütter, die über 6 Jahre fürsorgerisch betreut wurden.

Mutter	Alter zur Zeit der Geburt	Kind
1. F. N. Unfähig zur Kindeserziehung, kleidet sich gern schön und geht viel ins Kaffee	15 Jahre 7 Monate	M. N. ♀. Als Säugling normal entwickelt, mit 8 Jahren wegen mangelhaften Schulleistungen Förderklasse überwiesen, körperlich gut entwickelt
2. D. D. Fleißig	15 Jahre 6 Monate	A. D. ♀. Normale Säuglingszeit, mit 6 Jahren noch nicht schulreif wegen zu großer Kindlichkeit, mit 7 Jahren genügende Schulleistungen, körperlich sehr gut entwickelt
3. E. W. Vater Trinker, falsche häusliche Erziehung ihres Kindes, bald verheiratet, aber wieder geschieden	16 Jahre 8 Monate	A. W. ♂. Als Säugling besonders groß, mit $6^3/_4$ Jahren schlechte Schulleistungen (Unbegabtheit und falsche häusliche Erziehung), Aufmerksamkeit erlahmt leicht, schwächliches Kind
4. K. W. In Fürsorgeerziehung Go. +, mit zahlreichen Männern Geschlechtsverkehr, in maßlos schmutzigem Haushalt	16 Jahre 5 Monate	F. W. ♀. Als Säugling schlecht gepflegt, Weichschädel, dichte Bronchitis, wohlgenährt, munter, mit 9 Jahren guter Ernährungs- und Pflegezustand. Zeichen einer durchgemachten Rachitis, psychisch lahm, Hilfsschule aber nicht notwendig
5. H. M. Fürsorgeerziehung, geistig stark zurück, sittlich gefährdet	16 Jahre 6 Monate	H. M. ♀. Als Säugling gesund und kräftig, mit 6 Jahren rasche Auffassungsgabe, groß für ihr Alter, näßt zeitweise ein

auf elende und verwahrloste Lebensverhältnisse zurückzuführen. Eine Mutter wird als fleißig und aufrichtig von ihren Arbeitgebern geschildert. Ihr Kind kann als ganz normal angesprochen werden. Der verspätete Schuleintritt ist wohl durch zu geringe Förderung zu erklären, da die Mutter sich ihren Lebensunterhalt verdienen mußte.

Die Mehrzahl der von der Fürsorge betreuten Kinder befindet sich im Kleinkindesalter. In dieser *zweiten Gruppe* sind zum größten Teil die in den letzten Jahren geborenen Kinder, bei anderen wurden die Akten in dieser Altersstufe abgeschlossen (Tabelle 3).

Bei Müttern und Kindern dieser Gruppe ist der Prozentsatz derer mit pathologischen Stigmen wesentlich geringer als bei der vorigen. Das Bild, das man aus dieser Zusammenstellung gewinnt, bietet einen einigermaßen ungetrübten Einblick in unser Problem. Unter unehelich Gebärenden befindet sich, wie ja allgemein bekannt, eine höhere Zahl geistig und charakterlich Minderwertiger als unter ehelich Gebärenden. Und zwar ist ihr Prozentverhältnis zu normalen unehelichen Müttern je nach Landschaft verschieden, da in manchen Gegenden Deutschlands Sitten und Volksanschauungen zu einer verhältnismäßig hohen unehelichen Fruchtbarkeit führen — namentlich in der östlichen und südlichen

Tabelle 3. Angaben über Kinder minderjähriger Mütter, die im Alter von 1—6 Jahren in Fürsorgebeobachtung stehen.

	Mutter	Alter zur Zeit der Geburt	Kind
1.	E. N. Vater Trinker, Mutter fliegende Straßenhändlerin, stark schwachsinnig, besuchte Hilfsschule, schwer angehbare Verwahrlosung, früh körperlich weit entwickelt	14 Jahre 6 Monate	F. N. ♀. Als Säugling o. B., mit 4 Jahren nervöse Überregbarkeit, bei Pflegeeltern
2.	V. S. Macht guten Eindruck, Kindesvater — Stiefvater	14 Jahre 11 Monate	B. S. ♂. Als Säugling oft erkältet, Rachitis, mit $1^3/_4$ Jahren altersentsprechend
3.	I. M. o. B. Kindesvater 14 Jahre	14 Jahre 8 Monate	J. M. ♀. Im Säuglingsalter zuerst körperlich gut entwickelt, nach Grippe dystrophisch, Rachitis, mehrfache katarrhalische Infekte, mit $2^1/_4$ Jahren blasses, scheues, merkwürdig gelenkes Kind
4.	L. M. Vater angeblich Nervenanfälle, Mutter beschränkt, Kindesvater 19 Jahre	15 Jahre 6 Monate	G. M. ♂. Als Säugling allgemeine Körperschwäche, Rachitis, mit $5^3/_4$ Jahren sehr gepflegt, groß und kräftig für sein Alter
5.	G. P. Fürsorgeerziehung (da charakterlich nach negativer Seite entwickelt), lungert umher	15 Jahre 9 Monate	K. P. ♀. Frühgeburt, als Säugling schwächlich, mit 4 Jahren gesund und munter
6.	H. M. Eltern sollen Unzucht Vorschub leisten. Kindesvater 20 Jahre älter mit liederlichem Lebenswandel	15 Jahre 11 Monate	W. M. ♂. Gedeiht im Säuglingsalter gut, mit 2 Jahren normal entwickelt, gut gepflegt
7.	M. Schm. Nichts Nachteiliges bekannt	15 Jahre 3 Monate	O. Schm. ♂. Mit 3 Monaten Abstillungsdyspepsie, mit 1 Jahr 2 Monate Exitus an Lungenentzündung
8.	B. B. Keinen schlechten Eindruck	15 Jahre 3 Monate	E. B. ♀. Als Säugling normale Entwicklung, mit 2 Jahren gesund, gut genährt
9.	B. L. Vater mehrfach Gefängnis, Mutter ausschweifenden Lebenswandel, selbst mit 12 Jahren Go.? Infektion, unter Schutzaufsicht	15 Jahre 11 Monate	U. L. ♀. Wirkt mit 8 Monaten wie 2 Monate altes Kind, sehr elend, blaß, wahrscheinlich bedingt durch wirtschaftliche Notlage, mit $1^1/_2$ Jahren sehr zart, entwickelt sich langsam
10.	L. A. o. B.	16 Jahre 7 Monate	G. A. ♀. Gesunder Säugling, mit 1 Jahr gesund, bei Mutter
11.	E. Sch. o. B.	16 Jahre 8 Monate	M. Sch. ♀. Mit 5 Monaten schwere Spasmophilie, mit $1^1/_2$ Jahren gesund
12.	H. H. Nichts Nachteiliges bekannt, Kindesvater 21 J.	16 Jahre 2 Monate	H. H. ♂. Kleiner, gesunder, gut gepflegter Säugling, mit 2 Jahren frischer, zarter Junge
13.	L. Sch. o. B.	16 Jahre 6 Monate	M. Sch. ♂. Mit 3 Monaten Operation wegen Mittelohreiterung, mit $1^1/_2$ Jahren Tbc.-Infektion festgestellt, mit $5^1/_2$ Jahren schwächlich, lebhaft, zutraulich

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Mutter	Alter zur Zeit der Geburt	Kind
14. M. S. Kindesvater 18 Jahre, 2 Jahre nach Geburt des Kindes Heirat	16 Jahre 8 Monate	A. M. ♂. Als Säugling gut gepflegt und genährt, mit $1^1/_4$ Jahren entwickelt sich prächtig
15. A. H. Kindesvater 21 Jahre, Heirat	16 Jahre 1 Monat	W. H. ♂. Gesunde Frühgeburt, mit $1^1/_2$ Jahren gesund
16. H. F. Ordentliches Mädchen Kindesvater 18 Jahre	16 Jahre 1 Monat	C. F. ♀. Im Säuglingsalter gut entwickelt, mit $1^1/_2$ Jahren kräftiges, gesundes Kind, läuft und spricht
17. H. H. Heirat mit Kindesvater, geordnete häusliche Verhältnisse	16 Jahre 5 Monate	L. H. ♀. Mit 5 Monaten schwere Rachitis, mit 2 Jahren gesund
18. E. H. Mutter leicht debil, kennt Kindesvater nicht, nur einmal gesehen	16 Jahre 4 Monate	R. H. ♂. Als Säugling Hydrocephalus, körperlich sehr zurück, mit $5^1/_4$ Jahren körperlich gut entwickelt, geistig zurück
19. T. T. o. B. Kind wird legitimiert	16 Jahre 4 Monate	E. T. ♂. Als Säugling blaß und zart (wird nicht ins Freie gebracht, damit Leute nichts von seiner Existenz merken), mit 4 Jahren gesund und kräftig, normal entwickelt
20. U. B. Vom Geschäftschef verführt, mit 20 Jahren ins Bordell	16 Jahre 1 Monat	I. B. ♂. Mit 2 Monaten Keuchhusten, als Säugling blaß und schwächlich, mit $4^1/_2$ Jahren gesund, aber sehr zart
21. B. R. Macht unzuverlässigen, unsoliden Eindruck	16 Jahre	H. R. ♀. Mit 3 Monate Ekzem, mit $4^1/_2$ Jahren gesund, geistig und charakterlich normal
22. A. L. Familie sittlich verwahrlost, selbst hysterische Psychopathie (Sterilisierung abgelehnt), starke Triebhaftigkeit bei körperlicher Trägheit	16 Jahre 6 Monate	W. L. ♂. Als Säugling gesund, mit 1 Jahr gesund
23. I. W. o. B.	16 Jahre	G. W. ♀. Mit 1 Jahr 1 Monat gesund, klein und zierlich

Hälfte des Reiches — (nach *Burgdörfer* und *Prinzing*). So finden wir auch bei unseren jungen Müttern in allen Gruppen mehrere mit deutlichen Abwegigkeiten. Ihre Persönlichkeit und ihr elterliches Milieu begünstigten die sozialen Entgleisungen. 9 von den 23 tabellarisch aufgeführten Müttern sind schwachsinnig oder debil, sittlich verwahrlost, der gewerblichen Unzucht nachgehend, unzuverlässig und für keine geordnete Tätigkeit brauchbar. Sie mußten in Fürsorgeerziehung, unter Schutzaufsicht und auch in Anstalten verbracht werden. Ihre Fortpflanzung ist rassenhygienisch höchst bedenklich. Ihre *Kinder* zeigen im Kleinkindesalter noch keine geistigen und charakterlichen Anormalitäten. Auch ihre körperliche Entwicklung ist nicht ungünstig. Man muß

aber mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß im Schulalter und später sich eine krankhafte erbliche Belastung auswirken wird. Ihre Mütter sind die Typen, die sich nicht in die Ordnungen der menschlichen Gesellschaft einfügen können, zu deren Erhaltung aber beträchtliche staatliche Mittel ausgegeben werden müssen, wie die Abrechnungen in den von uns durchgearbeiteten Fürsorgeakten erschreckend deutlich zeigten.

Auf der anderen Seite steht die größere Zahl (14) einen ordentlichen normalen Eindruck erweckenden Mädchen. Aus der Verbindung mit einem gewöhnlich älteren Mann entstanden meist Ehen. Sie hielten ihre Kinder tadellos in Ordnung und pflegten sie gut. Diese Angaben sind besonders wertvoll, da verständlicherweise die nachprüfenden Fürsorger geneigt waren, bei solch jungen Müttern Unregelmäßigkeiten zu erwarten und daraufhin besonders zu fahnden. Ihre Kinder wirken völlig gesund. 11 Säuglinge werden als auffallend schwächlich geschildert. Einzelne von ihnen machen schwere interkurrente Krankheiten und Rachitis durch. Die wirtschaftliche Notlage, in der sich diese jungen Mütter und ihre Kinder befanden, spielt wohl die größte Rolle bei der Entstehung dieser Schäden. In späterem Alter gedeihen sie durchweg sehr gut, sind körperlich kräftig und benehmen sich ganz normal. Nur bei einzelnen wirkt sich die durch äußere Schädlichkeiten frühzeitig gehemmte Entwicklung in Schwächlichkeit und Zartheit aus. Ein Junge starb im 2. Lebensjahr an einer Lungenentzündung.

Wir glauben nach diesen Beobachtungen auf eine Gleichwertigkeit zwischen Kindern minderjähriger und denen älterer Mütter schließen zu dürfen, sofern es sich bei beiden um erbgesunde Frauen handelt. Das jugendliche Alter als solches hat anscheinend keinen ungünstigen Einfluß auf die körperliche und geistige Beschaffenheit der Kinder.

Als *letzte Gruppe* folgen noch eine Reihe Kinder, die sich nur einige Monate in Beobachtung befanden (Tabelle 4).

Bei den Müttern bietet sich dasselbe Bild wie bei den anderen Gruppen. 2 sind in Fürsorgeerziehung, 2 deutlich schwachsinnig. Bei einer wurde durch die eingehende Untersuchung nach der Geburt ein so hochgradiger Schwachsinn festgestellt, daß dauernde Anstaltsverwahrung notwendig wurde. Die übrigen sind unauffällig und leben in geordneten Verhältnissen. Alle Kinder bis auf 2, die an Säuglingskrankheiten verstarben, entwickelten sich in normalen Bahnen.

In dem Jahrzehnt 1926—1936 stellten wir eine verhältnismäßig geringe Zahl minderjähriger Mütter fest. Wir fanden bei unseren Erhebungen erst nach dem Alter von 16 Jahren 8 Monaten ein rapides Ansteigen unehelicher Geburten. Das und die nur kurze Beobachtungsdauer machen eine ganz sichere Beurteilung der Auswirkungsmöglichkeiten auf die Kinder unmöglich. Allerdings sprechen die Angaben der

Tabelle 4. Angaben über Kinder minderjähriger Mütter, die sich im Säuglingsalter in Fürsorgebetreuung befinden.

Mutter	Alter zur Zeit der Geburt	Kind
1. E. K. Kindesvater 17 Jahre	15 Jahre 6 Monate	G. K. ♀. Mit halbem Jahr o. B.
2. Ch. Sch. Schwach begabt, aus 3. Schulklasse entlassen	15 Jahre 4 Monate	H. Sch. ♂. Gedeiht schlecht, mit 4 Monaten Exitus (Herztetanus)
3. I. B. Waise, wegen Schwachsinn dauernd anstaltsbedürftig. Kindesvater — Pflegevater	15 Jahre 11 Monate	B. ♂. Im 4. Monat Exitus
4. E. St. o. B.	15 Jahre 5 Monate	E. St. ♀. Mit 3 Monaten gut entwickelt und versorgt
5. G. B. o. B.	15 Jahre 9 Monate	M. B. ♀. Mit 2 Monaten o. B.
6. K. R. o. B.	15 Jahre	K. R. ♂. Pemphigus neonatorum, mit 2 Monaten gutes Gedeihen
7. K. H. Fürsorgeerziehung wegen sittlicher Verwahrlosung. Kindesvater 18 Jahre	16 Jahre 6 Monate	H. H. ♀. Mit 6 Monaten o. B.
8. A. A. o. B.	16 Jahre 1 Monat	K. A. ♂. Mit 1 Monat gesund
9. L. Sch. o. B. Kindesvater 20 Jahre	16 Jahre 1 Monat	G. Sch. ♀. Frühgeburt, mit 6 Monaten o. B.
10. K. O. Fürsorgeerziehung, willenlosen, fahrigen, ziellosen Eindruck. Mehrfachen Geschlechtsverkehr mit verschiedenen Männern. Kindesvater 20 Jahre	16 Jahre 6 Monate	H. O. ♂. Mit $^1/_4$ Jahr gesund, gut gepflegt (Pflegeeltern)

Akten gegen einen ungünstigen Alterseinfluß, eine Lebensschwäche der Kinder besteht aber sicherlich nicht. Bei den Kindern mit geistiger Fehlentwicklung ist eine Erbkomponente deutlich. Ihre Mütter und zum Teil auch deren Eltern weisen hochgradige Belastungen auf. Körperliche Schwäche bei einer Reihe Kinder wurde von uns auf das soziale Milieu zurückgeführt.

Das *durchschnittliche Heiratsalter* liegt zur Zeit bei Männern zwischen 25 und 30 Jahren, bei Frauen um das 25. Lebensjahr *(Burgdörfer)*. Wir halten es im Hinblick auf die geschilderten Veränderungen des Reifungsalters für notwendig, in der Bevölkerung zum Verständnis für frühzeitige Erstgeburt hinzuarbeiten. Vom Wohl des Kindes aus, ist gegen die Geburt einer nach bisherigen Begriffen sehr jungen Mutter nichts einzuwenden, wie unsere Untersuchung zeigt. Wir bezweifeln allerdings, daß eine Mutter mit 15 oder 16 Jahren schon ganz ihren mütterlichen Aufgaben gewachsen ist und ihre Kräfte mit Freude zur Aufzucht eines Kindes einzusetzen bereit ist.

Zusammenfassung.

Es war festzustellen, ob ein ungünstiger Einfluß seitens des Mutteralters bei Kindern minderjähriger Mütter, d. h. unterhalb der gesetzlichen Heiratsgrenze besteht. Von 1926—1936 wurden von uns in Frankfurt a. M. 63 Mütter bis zum Alter von 16 Jahren 8 Monaten gefunden. Bei 39 konnte Näheres über ihr und ihrer Kinder Schicksal ermittelt werden. Bei Kindern geistig minderwertiger Mütter wirkten sich die Erbanlagen ungünstig aus. Die Mehrzahl, deren Mütter keinen krankhaften Eindruck machten, entwickelte sich körperlich und geistig wie Kinder von Müttern, die weit oberhalb der gesetzlichen Mindestgrenze zum erstenmal geboren hatten.

Das jugendliche Alter allein hat anscheinend keinen ungünstigen Einfluß auf die körperliche und geistige Beschaffenheit und Entwicklung der Kinder.

Literaturangaben.

Bennholdt-Thomsen, C.: Mschr. Kinderheilk. **1932**, H. 52, 181; H. 53, 421. — *Burgdörfer, F.:* Aufbau und Bewegung der Bevölkerung, S. 57, 107. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935. — *Frommholdt, G.:* In *Schottky:* Rasse und Krankheiten, S. 277. München: J. F. Lehmann 1937. — *Guggisberg, H.:* In *Halban-Seitz'* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 7/2, S. 383—387. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928. — *Gmelin, W.:* Dtsch. Ärztebl. **1936**, H. 50, 1231. — *Harris, J. W.:* Zit. bei *G. Maynard*: Biometrika (Lond.) **14**, H. 3/4 (1923). — *Koch, E. W.:* Über Veränderung menschlichen Wachstums im 1. Drittel des 20. Jahrhunderts. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935. — *Körösi, V.*. Hildebrands Jahrb. Nationalökon. u. Statistik **3/4** (1892). — *Lenz, F.*. In *Baur-Fischer-Lenz:* Menschliche Erblichkeitslehre, Bd. 1, S. 582. München: J. F. Lehmann 1936. — Bd. 2, S. 493. München: J. F. Lehmann 1932. — Volk u. Rasse **1937**, H. 4, 91. — *Maynard, G. D.:* Biometrika (Lond.) **14**, H. 3/4 (1923). — *Murphy, D. P.:* Amer. J. Dis. Childr. **5**, 1007 (1936). — *Prinzing, F.:* Handbuch der medizinischen Statistik, S. 83, 146. Jena: Gustav Fischer 1930. — *Reiter, H.:* Klin. Wschr. **1922 II**, 2524. — *Reitzenstein, v.:* In *Ploß-Bartels-Reitzenstein:* Weib in Natur und Völkerkunde, Bd. 2, S. 132. 1927. — *Rudder, de:* In *Thiel:* Gegenwartsprobleme der Augenheilkunde. Leipzig: Georg Thieme 1937. — *Saller, K.:* Leitfaden der Anthropologie, S. 243. Berlin: Julius Springer 1930. — *Schröder:* In *Halban-Seitz:* Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3, S. 934. 1928. — *Serdjukoff, S.:* Zit. bei *R. Neurath:* Die Pubertät, S. 96. Wien: Julius Springer 1932. — *Stettner, F.:* Kinderärztl. Prax. **1935**, 107. *Stöckel:* Lehrbuch der Geburtshilfe, Bd. 1, S. 202. Jena: Gustav Fischer 1930. — Bd. 2, S. 242. Jena: Gustav Fischer 1933. — *Tugendreich:* Mutter und Säuglingsfürsorge, S. 33. Stuttgart: Ferdinand Enke 1910.

Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M., Eschenbachstr. 14.

(Aus der internen Abteilung des Kinderspitales in Brünn.
Vorstand: Primarius Dr. *Otto Saxl.*)

Hautemphysem bei Diphtherie.

Von

Dr. **Otto Saxl** und Dr. **Karl Mendl,**
Facharzt für Röntgenologie.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1938.)

Seit den Mitteilungen *Behrings* über die Serumtherapie wurde das Problem der Diphtherie vielfach für gelöst angesehen. Erst das neuerliche Überhandnehmen der Erkrankung und das Auftreten schwerster, durch die Therapie kaum beeinflußbarer Fälle hat eine Reihe von Autoren veranlaßt, ihre Erfahrungen auf diesem Gebiete zu veröffentlichen.

Abb. 1.

Wir möchten nur betonen, daß auch in unserem Material ein Zunehmen der malignen Diphtherie festzustellen ist, wogegen die Zahl der Croups zurückgeht. Trotzdem sehen wir bei der großen Zahl der durch unsere Abteilung durchgehenden Kinder immer wieder Fälle, bei denen sich eine Tracheotomie als notwendig erweist. Im Anschluß an diesen Eingriff kommt es manchmal zu einem Hautemphysem, auf dessen Entstehungsgenese im weiteren noch eingegangen wird. Ganz vereinzelt kann nun so ein Emphysem auch ohne Tracheotomie auftreten. *Bokay, Hammes* und *Bauer* haben aus dem Material der Budapester Klinik derartige Fälle publiziert. Allerdings ist sonst kaum jemals über diese Komplikation berichtet worden und auch in diversen Handbüchern der Kinderheilkunde wird sie nicht erwähnt.

Der großen Seltenheit und auch einiger anderer Besonderheiten wegen möchten wir deshalb zwei Fälle hervorheben und ihre Entstehungsweise diskutieren.

Am 26. 4. 37 wurde die 11jährige F. V. im Kinderspital eingeliefert. Familienanamnese belanglos. Das Kind war nach Angabe des behandelnden Arztes am 24. 4. an einer akuten Larynxstenose erkrankt. Da am nächsten Tage Beläge auftraten, bekam das Kind 20000 antidiphtheritische Einheiten. Am 28. 4. hustete das Mädchen ein Stück Membran ab, worauf die Stenose nachließ. Tags darauf trat ein Unterhautemphysem auf, das sich über Hals, Gesicht und Oberkörper verbreitete. Deshalb wurde das Kind vom Arzte in das Kinderspital eingewiesen.

Status bei der Aufnahme (Abb. 1). Kräftiges, gut entwickeltes Kind in mittelschwerem Allgemeinzustand, Stimme heiser, Husten croupös, atmet ruhig. Keine

respiratorischen Einziehungen. Hautemphysem in der linken Gesichtshälfte, einschließlich beider Lider, am Hals und in der Brustgegend beiderseits bis zu den Brustwarzen reichend. Deutliches Schneeballknistern tastbar. Rachen gerötet, auf beiden Tonsillen Belagreste von gelblicher Farbe. Herz in normalen Grenzen, Herztöne rhythmisch, Puls 120. Wegen des Emphysemknisterns ist auskultatorisch ein Lungenbefund kaum zu erheben, perkutorisch normaler Klopfschall feststellbar. Milz und Leber nicht vergrößert. Paradoxe Atmung am Abdomen rechts läßt eine Bronchusstenose vermuten. Harnbefund normal, die Temperaturen schwanken zwischen 37,4 und 39. Im Rachenabstrich Korynebakterien vorhanden, Kultur positiv.

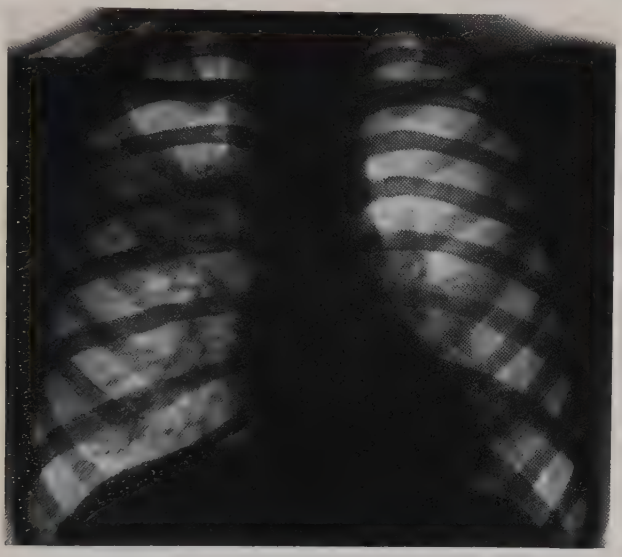


Abb. 2.

Augenbefund (Doz. *Stein*). Rechtes Auge normal, links beide Lider blaß, aufgetrieben, beim Betasten deutliches Knistern fühlbar, Bulbus um 1 cm nach unten und vorne verdrängt. Bulbushebung stark eingeschränkt, daher Doppelbilder beim Blick nach oben.

Röntgenbefund 30. 4. In der rechten Regio colli zeigen sich innerhalb der oberflächlichen Weichteilschatten maschenförmige Aufhellungen, die einem Hautemphysem entsprechen. Die mediale Partie des rechten, oberen Lungenfeldes ist dicht homogen verschattet mit scharfer Begrenzung gegen das laterale Lungenfeld. Sie entspricht einer Atelektase. Das rechte mittlere Lungenfeld zeigt eine inhomogene konfluierende Verschattung Oberhalb dieser Verschattung und lateral vom atelektatischen Lappenabschnitt ist das Lungengewebe vermehrt hell, die Lungenzeichnung deutlicher. Es ist das Bild eines partiellen vikariierenden Lungenemphysems. Links perihilär und basal ist das Lungengewebe verschattet. Ein dicker Streifen lateral vom linken Herzrand entspricht einer interlobären Pleuritis (Abb. 2).

Decursus 2. 5. Epistaxis, Hautemphysem unverändert, Lunge rechts hinten oben verschärftes Exspirium. Temperatur zwischen 37,3—38,2°. 3. 5. Hautemphysem gebessert. Lidspalte weiter offen. 4. 5. Weitere Besserung, mäßige Bronchitis, Temperatur 37,6—38°.

Röntgen. Die Atelektase ist restlos geschwunden, auch das vikariierende Lungenemphysem ist nicht mehr erkennbar. Die Infiltration an der Basis des rechten Oberlappens hat sich teilweise zurückgebildet. Auch das röntgenologisch sichtbare Hautemphysem ist wesentlich geringer geworden (Abb. 3).

6. 5. Stimme nicht mehr heiser, das Emphysem am Rücken vollkommen geschwunden, auch vorne bedeutend weniger ausgesprochen. Temperatur gleich hoch. 7. 5. Bronchitis stärker, links subscapulär Crepitatio, verschärftes Exspirium, paradoxe Atmung noch angedeutet. 9. 5. Subcutanes Emphysem fast geschwunden, die Röntgendurchleuchtung zeigt normale Zwerchfellbewegung, es ist keine inspiratorische Mediastinalverziehung sichtbar. 17. 5. Lunge l. h. u.

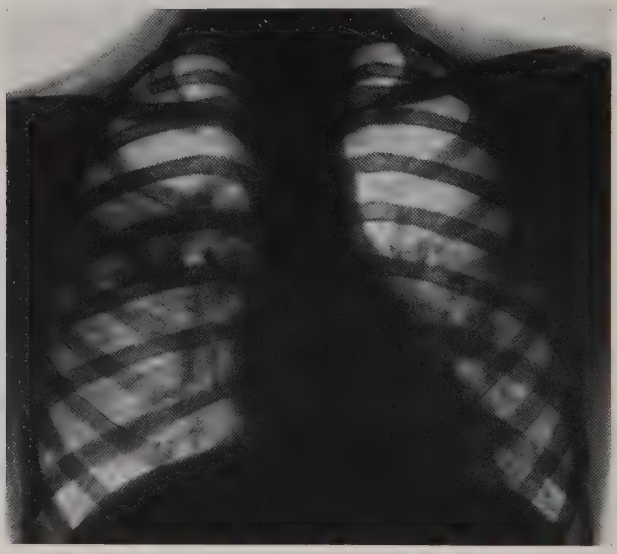


Abb. 3.

leichte Dämpfung, verschärftes Exspirium, Crepitatio, außerdem diffuse Bronchitis, reichliche Expektoration von Schleim. 19. 5. Herz dumpfe Töne, sonst o. B. Puls weich, sehr frequent. 23. 5. Stimme noch heiser, näselt leicht, Lungenstatus l. h. u. Bronchialatmen, sonst gleich, 2. Herzton gespalten. 28. 5. Status idem. *Röntgenbefund.* Weitere Rückbildung der Infiltration an der Basis des rechten Oberlappens. Die perihiläre basale Infiltration links hat sich stark vergrößert, außerdem ist eine lateralwärts aufsteigende Verschattung des linken unteren Lungenfeldes aufgetreten, die einem Pleuraerguß entspricht. Das Hautemphysem ist nicht mehr sichtbar. 30. 5. Lunge l. h. u. mäßig starke Dämpfung, ausgesprochenes Bronchialatmen, feinstes kleinblasiges Rasseln. Am Nachmittag verschlechtertes Allgemeinbefinden und Erbrechen, das Kind ist blaß und müde. Es hustet schleimig-eitriges Sputum aus. Am 31. 5. wird Patientin auf Wunsch der Eltern auf Revers entlassen. Vom behandelnden Arzte erfahren wir, daß durch die Reise das Befinden sich noch verschlechterte und die Temperatur bis 40° anstieg. Tags darauf erbrach das Kind viel Eiter. Daraufhin besserte sich der Allgemeinzustand, die Temperatur sank ab, so daß das Kind 14 Tage später bereits für kürzere Zeit das Bett verlassen konnte. Am 14. 8. kam das Kind wieder in unser Ambulatorium, der allgemeine Zustand war sehr gut, auch hatte

es in der Zwischenzeit 10 kg an Gewicht zugenommen (von 25 kg bei der Entlassung auf 35 kg). Auf der Lunge war l. h. u. noch deutlich eine Dämpfung festzustellen, auskultatorisch hörten wir mittelblasiges, feuchtes Rasseln. Die Herztöne waren unrein, der Harnbefund normal. Kein Exophthalmus (in 3 von 4 Fällen Orbitalemphysem *Dutoits* hat sich später ein Exophthalmus entwickelt) zit. *Birch-Hirschfeld.*

Röntgenbefund. 14. 8. Zeltförmige pleuritische Zacke am linken unteren Herzrand. Dicke Schwartenbildung im unteren Bereiche der linken Pleura costalis.

Epikrise. Ein 11jähriges Mädchen wird mit einem diphtherischen Croup und subcutanem Hautemphysem aufgenommen. Nach wenigen Tagen bessert sich das Emphysem, doch kommt eine Myokarditis hinzu und ein beiderseitiger Lungenbefund wird erhoben. — Das Kind geht in schwerem Zustande nach Hause. $2^1/_2$ Monate später wird es in gutem Allgemeinzustande wieder vorgestellt, wobei sich der Lungenbefund nach Aushusten von größeren Mengen Eiter rapid gebessert hatte.

Trotz der abnormen Seltenheit der hier beschriebenen Komplikation hatten wir bald darauf Gelegenheit, einen zweiten ähnlichen Fall zu beobachten, der zur Sektion kam.

Der 9jährige F. F. wurde am 12. 11. 37 auf die Infektionsabteilung des Kinderspitales aufgenommen. Patient, das 3. Kind gesunder Eltern, ist vor 5 Tagen an Fieber und Halsschmerzen erkrankt. Bei der Aufnahme war der Allgemeinzustand bereits schwer. Am Hals beiderseits Drüsenschwellungen mit periglandulärem Ödem, Tonsillen und Uvula sind von grauen, fötiden, auf den weichen Gaumen übergreifenden Belägen bedeckt. Die Temperatur ist subfebril. Das Kind bekam 15000 antitoxische Einheiten Diphtherieserum. Außerdem werden Kreislaufmittel in 4 Stunden Intervall verabreicht, da die Herztöne unrein sind und der Puls weich ist. Diphtheriekultur positiv. Am nächsten Morgen ist auf der Lunge diffus kleinblasiges, feuchtes Rasseln festzustellen. Das Atemgeräusch ist abgeschwächt. Im Harn ist Eiweiß nachweisbar (Esbach $1^0/_{00}$) Urobilinogen ist vermehrt. Das Harnsediment weist zahlreiche Leukocyten, Erythrocyten und granulierte Zylinder auf. Gegen Abend tritt als Signum mali ominis eine hämorrhagische Diathese hinzu. Die Stühle werden etwas häufiger, dünnflüssig, blutig. 2 Tage später ist der Lungenbefund stärker ausgeprägt, basal ist beiderseits auch eine Dämpfung zu erheben. Nun tritt ein subcutanes Hautemphysem auf, das den ganzen Oberkörper bis zum Abdomen ergreift und bei Berührung typisches Knistern bietet. Am 17. 11. hustet Patient stark, atmet aber ruhig, schläft viel. Der Puls ist weich, die Herztöne dumpf, 1 Uhr nachts Exitus letalis in Kollaps.

Sektionsbefund (Path.-anat. Institut der Masaryk-Universität, Vorstand Prof. Dr. *Neumann*). Nr. 1478/85 vom 17. 11. 37. Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis et Tracheitis phlegmonosa necroticans. Emphysema subcutaneum regionis thoracis. Emphysema interstitiale regionis mediastini anterioris et posterioris et textus cellul. periaortalis Bronchitis muco-purulenta. Bronchopneumonia dispersa pulmonis utriusque partim haemorrhagica. Haemorrhagiae punctiformes pleurarum, Lymphadenitis acuta glandularum peribronchialium et peritrachealium et colli. Haemorrhagiae punctiformes mucosae ventriculi. Venostasis organorum. Degeneratio parenchymatosa organorum omnium. Tumor lienis follicularis. Im Tonsillarabstrich zahlreiche Korynebakterien. Herz histologisch: Degeneration und imbibierte Interstitien.

Epikrise. Ein 9jähriger Knabe wird mit maligner Diphtherie und Nephrose eingeliefert. Alsbald gesellt sich hämorrhagische Diathese und

Bronchopneumonie hinzu, in deren Verlauf es zu einem subcutanen Emphysem kommt. Das Kind stirbt nach 6tägigem Spitalsaufenthalt.

Wir haben in der uns zugänglichen Literatur nur 5 Diphtheriefälle gefunden, bei denen Hautemphysem ohne Tracheotomie auftrat. — Allerdings wurde bei diesen Kindern eine Intubation durchgeführt, so daß die von uns beschriebenen Fälle wohl die einzigen sind, bei denen mit Sicherheit eine Alveolarruptur als Ursache des Hautemphysems anzunehmen ist.

Die Entstehung des Hautemphysems bei den Fällen mit Intubation ist anders zu werten, da es bei diesem Eingriff zu Verletzung oder Drucknekrose im Larynx kommen kann, desgleichen bei Tracheotomie. — Bei dieser kann das Emphysem auch zustande kommen, wenn Luft neben der zu engen oder verstopften Kanüle entströmt oder die Kanüle aus der Luftröhre geglitten ist. — Eine weitere Ursache des Hautemphysems bei Tracheotomie liegt nach persönlicher, nicht veröffentlichter Meinung *Obadaleks* in technischen Fehlern beim Eingriff. Wenn die Fascia colli media und die Trachea gleichzeitig durchtrennt werden, kann es vorkommen, daß sich die Öffnung in der Fascia colli media gegen die Trachealwunde verschiebt. — Tritt dies ein, so kann während der Exspiration Luft mit ziemlichem Druck hinter der Fascia colli media bis ins vordere Mediastinum hineingepreßt werden. — Bei richtiger Tracheotomie wird die Fascia colli media zuerst durchtrennt und zur Seite geschoben, dann erst die Trachea eröffnet.

Im ersten Fall trat das Hautemphysem im Anschlusse an das Aushusten eines vollkommenen Membranausgusses des Larynxeinganges auf, woraus hervorgeht, daß diese krampfhafte Exspiration die letzte Ursache des Einreißens einer oder mehrerer Alveolen war. Die wahrscheinlich durch eine diphtherische Membran bedingte Bronchusstenose und dadurch verursachte Atelektase führte zur Entstehung vikariierender Dehnung eines benachbarten Lungenabschnittes. Da das Hautemphysem zuerst rechts supraclavicular auftrat und nur rechts oben komplementäres Lungenemphysem nachweisbar war, kann wohl angenommen werden, daß hier die Alveolarruptur erfolgt ist. — Wir glauben daher, daß diese vikariierende Dehnung infolge Atelektase das Hautemphysem mitverursacht hat. Durch das Zerreißen von Lungenalveolen bei intakter Pleura wanderte die Luft über den Lungenhilus und durch das Mediastinum zuerst in die rechte Halsgegend, um dort, wohl der Linie des geringsten Widerstandes folgend, auf die linke Gesichtshälfte einschließlich beider Augenlider überzugreifen.

Nur schwer erklärlich erscheint hingegen der Exophthalmus. Er kann wohl nur auf die Weise entstanden sein, daß die Luft des Hautemphysems von den Augenlidern durch die Membrana orbito-palpebralis in die Orbita gelangte, sei es, daß ein präformierter Defekt dieser Membran vorlag oder daß sie an einer schwächeren Stelle durchbrochen wurde. — Nicht

ganz plausibel ist aber das Eindringen der Luft in die Orbita, da intraorbital der Widerstand gegen die Luftansammlung wesentlich höher ist, so daß gewöhnlich das Emphysem den umgekehrten Weg nimmt. Bemerkenswert an unserem Falle erscheint noch, daß hier das an und für sich sehr seltene orbitopalpebrale Emphysem nicht auf einen Defekt der Orbitawand zurückzuführen ist, wie in den bisher beschriebenen Fällen. Ein gleichzeitiges Auftreten (Hautemphysem und Orbitaemphysem) kann wohl speziell bei ihrer extremen Seltenheit als unwahrscheinlich abgelehnt werden.

Im zweiten Falle dürfte wohl das Hautemphysem im Anschlusse an die Bronchopneumonie entstanden sein. Es wäre möglich, daß hier der Diphtherie lediglich eine begünstigende Rolle zuzuschreiben ist, denn wir finden das Emphysem in Verbindung mit Erkrankungen des Respirationstraktes etwas häufiger, so bei Bronchitis, Bronchopneumonie, Tuberkulose, Grippe, Pertussis, Asthma und Masern. Auch hier läßt sich vielleicht der Entstehungsmechanismus ähnlich deuten. Nach *Duken* kann nämlich der Verschluß in den Bronchien auch spastisch oder ventilartig eintreten, wozu die Unterstützung durch die entzündliche Schleimhautschwellung kommt (zit. nach *Herzog*).

In dem von *Piske* angeführten dritten Fall von Hautemphysem bei Masern zeigt sich die gewiß seltene Kombination mit Pneumothorax. Dieser ist wohl in der Arbeit nicht erwähnt, aber auf dem Röntgenbild (Abb. 1) deutlich sichtbar.

Zusammenfassung.

Es wird über zwei Fälle von Hautemphysem bei Diphtherie berichtet. Im ersten Falle entstand das Emphysem im Anschlusse an eine Bronchusstenose, die zur Atelektase eines Teiles des rechten Oberlappens mit kompensatorischem Lungenemphysem führte. Durch Platzen einer Emphysemblase kam es zum Hautemphysem, wobei die Beteiligung von Augenlidern und Orbita bemerkenswert erscheint. Im zweiten Falle war das Emphysem durch eine hinzutretende Bronchopneumonie bedingt, wobei der Entstehungsmechanismus vielleicht ähnlich ist.

Schrifttum.

Bauer: Jb. Kinderheilk. **41**, 44 (1896). — *Birch-Hirschfeld: Graefe-Sämisch'* Handbuch der Augenkrankheiten. — *Bokay:* Zit. nach *Hammes.* — *Duken:* Zit. nach *Herzog.* — *Hammes:* Arch. Kinderheilk. **48**, 207 (1908). — *Herzog:* Wien. Arch. inn. Med. **13**, 385. — *Piske:* Zbl. Kinderheilk. **18**, 437 (1913) Orig.

Interne Abteilung des Kinderspitals Brünn.

Kleine Mitteilung.

(Aus der Münchener Universitäts-Kinderklinik.
Direktor: Geheimrat Professor Dr. *v. Pfaundler.*)

Placentarextrakt zur Verhütung des Masernausbruchs.

Von
Dr. Heinz-Georg Peters.
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 13. Dezember 1937.)

Seit etwa 4 Jahren werden an verschiedenen Kinderkliniken und Krankenhäusern des In- und Auslandes Versuche mit Placentarextrakt (Pl.E.) zur Verhütung des Ausbruchs von Masern durchgeführt. Auch wir hatten Gelegenheit, mit dem Extrakt aus menschlichen Placenten, der uns von 2 deutschen Serumwerken in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt worden war, Versuche zu obigem Zwecke anzustellen. Die Bezugsquellen unseres Pl.E. möchte ich im weiteren Verlauf der Abhandlung kurz mit „A" und „B" bezeichnen.

Aus den einschlägigen Arbeiten über diese Frage, die von *McKhann* und Mitarbeitern, von *Paschlau*, von *Huber* und von *Moeller* veröffentlicht wurden, ist zu entnehmen, daß bei der Beurteilung der Wirksamkeit des Pl.E. viele wesentliche Momente zu berücksichtigen sind, um sich ein klares Bild zu machen:

1. Kommt es auf den Tag nach stattgehabter Infektion mit Morbillen an, an welchem der Pl.E. injiziert wurde.

2. Ist die jeweils injizierte Menge von Pl.E. von wesentlicher Bedeutung.

3. Spielt das Alter der mit Morbillen infizierten Kinder eine zu berücksichtigende Rolle.

4. Ist bei Säuglingen bis zu gut einem halben Jahr stets an die dem Kinde von der Mutter mitgegebenen Immunstoffe zu denken, die bei Brustkindern vielleicht in reicherem Maße vorhanden sind als bei Flaschenkindern.

5. Muß die Frage der sicheren oder weniger wahrscheinlichen Exposition beantwortet werden.

6. Ist es erforderlich, den zur Zeit der Exposition bestehenden Gesundheitszustand der Kinder, sowie zum anderen die vorliegende Erkrankung, deretwegen die Kinder in klinischer Behandlung gestanden haben, als sie einer Maserninfektion ausgesetzt wurden, nicht außer acht zu lassen.

Bevor ich nun unter weitmöglichster Berücksichtigung der angeführten 6 Punkte die an unserer Klinik beobachteten Tatsachen mitteile, möchte ich noch darauf aufmerksam machen, daß auch aus dem vorliegenden Bericht keine definitiven Schlüsse zu ziehen sind, da die Zahl der in etwa $^3/_4$ Jahren an unserer Klinik zur Beobachtung gekommenen 18 Fälle dazu noch nicht ausreicht.

Aus der 1. Serie der sicher mit Masern infizierten 7 Kinder, die als Rekonvaleszenten einer mittleren oder leichten Rachen- bzw. Nasendiphtherie noch in klinischer Behandlung gestanden haben, wurden 3 Kinder im Alter von 2, 3 und 7 Jahren am 3. bis 4. Inkubationstage der Masern mit je 10 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „A" durch die übliche intramuskuläre (im.) Injektion zu schützen versucht. Von diesen 3 Kindern erkrankte das 3jährige Mädchen H. W. am 13. Tage nach der Exposition mit typischen Prodromi. Das regelrechte Exanthem entwickelte sich am 16. Tag. Keine Komplikationen besonderer Art. Beurteilung: Verschiebung des Erkrankungsbeginnes um etwa 2 Tage. — Der 2jährige Bub P. K. zeigte am 15. Inkubationstage keinerlei Erscheinungen. An diesem Tag abermaliger sicherer Kontakt mit Morbillen, der nach einer Inkubationszeit von weiteren 12 Tagen zu 6tägigen Prodromalerscheinungen und am 18. Tag nach der wirksamen Infektion zum Ausbruch eines typischen Masernausschlages führte. Beurteilung: Die erste Infektion wurde wohl durch Pl.E. coupiert. Die zweite führte zu einem modifizierten Verlauf. — Der 7jährige Bub W. H. blieb frei von Masern. Beurteilung: Schutz durch Pl.E.

Bei 3 weiteren Kindern der 1. Serie, einem 7 Monate alten Säugling, einem 3jährigen und einem 8jährigen Buben wurden je 10 ccm Pl.E. am 2. bis 3. Inkubationstage injiziert. Die 7 Monate alte, über 4 Wochen gestillte E. K. blieb frei von Masern und irgendwie modifizierten Morbillen. Beurteilung: Das Ausbleiben der Masern könnte sowohl dem Pl.E. wie auch von der Mutter überkommenen Antikörpern zugeschrieben werden. — Der 3jährige St. K. erkrankte am 11. Inkubationstage mit über 6 Tage sich hinziehenden Prodromalerscheinungen und bekam am 17. Tag nach der Ansteckung einen typischen Masernausschlag. Außer einer schon mit den Prodromalerscheinungen auftretenden Otitis media keine Komplikationen. Beurteilung: Kein befriedigender Schutz. — Der 8jährige Bub L. G. machte eine symptomlose Zeit von 12 Tagen durch. Am 12. Tag nach der ersten Exposition erneuter sicherer Kontakt mit Masern, der nach 16 weiteren Tagen zu einem 4tägigen Fieber mit anschließendem typischem Masernexanthem führte. Beurteilung: Schutz bei der ersten Infektion durch Pl.E. Verlängerung der Inkubationszeit bei zweiter Ansteckung und Modifikation des Verlaufs (während der Prodromi keine nennenswerten Katarrhe, *Koplik*s +).

Das 7. Kind der 1. Serie, der 1jährige Bub M. O., bekam am 1. bis 2. Inkubationstag eine im. Injektion von 10 ccm Pl.E. Der Bub wurde nach 16 Tagen einer symptomlosen Zeit entlassen. In der 5. Woche nach der Exposition berichteten die Eltern, daß der Knabe seit der Entlassung wegen einer Mittelohrentzündung und eines Nasenkatarrhs in ärztlicher Behandlung stand. Beurteilung: Schutz durch Pl.E. Der Nasenkatarrh könnte allenfalls als eine Modifikationsform von Masern aufgefaßt werden.

Eine 2. Serie von Kindern betraf 2 gesunde Geschwister, einen 1jährigen Buben P. S. und ein 3jähriges Mädel I. S. Die sichere Infektion mit

Morbillen ging von einer älteren Schwester aus. Beide von der älteren Schwester angesteckten Kinder bekamen am 4. Maserninkubationstag je 10 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „A" injiziert. Bei beiden traten am 11. Tage nach der Infektion typische Prodromi auf, denen am 14. Tage ein normaler Masernausschlag folgte. Keine Komplikationen. Beurteilung: Kein Schutz durch Pl.E.

Eine 3. Gruppe von Kindern umfaßte 5 Knaben und Mädchen im Alter von 1—3 Jahren, die wegen einer Tuberkulose in klinischer Behandlung standen. Während bei 2 Kindern ein sicherer Kontakt mit Masern vorlag, war bei den restlichen 3 Kindern der Kontakt zum mindesten in Frage gestellt. Während nämlich die ersten beiden Kinder beim Umbetten bzw. Trockenlegen mit dem Masernkranken zusammenkamen, bestand bei den anderen 3 Kindern nur ein Kontakt über 5—8 m Entfernung durch offene Türen. Alle 5 Kinder wurden am 4. Inkubationstag mit je 10 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „B" gespritzt. Entsprechend den geschilderten Expositionsverhältnissen ergab sich folgendes Bild: Die $1^1/_2$jährige A. P., die 3jährige S. Sch. und der $1^3/_4$ Jahre alte G. Sch., bei denen kein sicherer Kontakt vorgelegen hat, blieben völlig frei von irgendwelchen morbillenartigen Krankheitserscheinungen. Zwar berichtet die Krankengeschichte des kleinen G. Sch. von Husten um die Zeit des 17. Inkubationstages, doch ist diese Angabe nicht eindeutig zu verwerten, da der Bub auch sonst des öfteren gehustet hat. Bei den restlichen beiden Kindern, dem etwas über einem Jahr alten H. L. und bei der 3jährigen M. Sch. traten am 18. bzw. 19. Inkubationstage Conjunctivitis, leichte Temperaturerhöhungen und katarrhalische Erscheinungen auf, die bis zum 23. Tag nach der Exposition andauerten, um dann ohne ein nachfolgendes Exanthem abzuklingen. Beurteilung: Möglichkeit einer Erkrankung an mitigierten Masern in beiden Fällen. Verlängerung der Inkubationszeit. Teilweise Wirkung des Pl.E. wahrscheinlich.

Die 4. und letzte Infektion mit Masern betraf wiederum die Diphtheriestation; 4 ungemaserte Kinder im Alter von 2—7 Jahren, die bei gutem Allgemeinzustand an einer leichten oder mittelschweren Rachendiphtherie erkrankt waren, kamen mit einem an Masern erkrankenden Kinde in engste Berührung. Der 7jährige F. H. wurde am 4. Inkubationstag mit 20 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „B" durch im. Injektion zu schützen versucht. Am 22. Tag nach der Exposition traten Fieber und typische Prodromi auf, denen am 23. Tag bereits ein charakteristisches Masernexanthem folgte. Keine Komplikationen. Beurteilung: Verlängerung der Inkubationszeit, Modifikation des Masernverlaufs, keine wesentliche Mitigierung. Kein ausreichender Schutz durch Pl.E. trotz größerer Menge. — Die $3^1/_2$jährige I. H. erhielt am 4. Inkubationstag eine im. Injektion von 15 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „B". Das Kind blieb in der Folgezeit frei von irgendwelchen masernartigen Erscheinungen. Beurteilung: Schutz durch Pl.E. — Der 2 Jahre alte W. T. wurde am 4. Inkubationstag mit 10 ccm Pl.E. der Bezugsquelle „B" gespritzt. Am

14. Inkubationstag kam es zu dem nur einen Tag währenden katarrhalischen Prodromalstadium, dem am 15. Tag ein typisches Masernexanthem nachfolgte. Keine Komplikationen. Beurteilung: Kein ausreichender Schutz durch Pl.E. Gewisse Modifikation des Verlaufs. — Schon am 2. Inkubationstag konnten der 3jährigen E. E. 10 ccm Pl.E. der gleichen Bezugsquelle „B" im. injiziert werden. Am 15. Tag nach der stattgehabten Infektion kam es trotzdem zu Prodromalerscheinungen, denen sich der Masernausschlag in typischer Form am nächsten Tage anschloß. Auch in diesem Fall komplikationsloser Verlauf. Beurteilung: Verlängerung der Inkubationszeit und gewisse Modifikation des typischen Masernbildes. Kein Schutz durch Pl.E.

Eine kurze schematische Darstellung soll der Übersichtlichkeit halber als Abschluß der vorstehenden Mitteilungen folgen:

Tabelle 1.

	Injektion von Placentarextrakt am			
	2. Inkubationstag		3. Inkubationstag	4. Inkubationstag
Zahl der Fälle	2	3	8	2
Menge des injizierten Pl.E. .	10 ccm	10 ccm	10 ccm	15—20 ccm
Schutz	1 mal	1 mal[1]	1 mal	1 mal
Vorübergehender Schutz . . .	—	1 „	1 „	—
Milderung des Verlaufs . . .	—	—	2 „	—
Kein Schutz	1 mal	1 mal	4 „	1 mal
Gesamtzahl der Fälle	15			

[1] Der am 2.—3. Inkubationstag gespritzte, nicht an M. erkrankende Fall betrifft den 7-Monat-Säugling.

Die 3 Fälle mit unsicherer Exposition wurden nicht berücksichtigt.

Von den 15 zur Beobachtung gekommenen Fällen können 8 mehr minder durch Pl.E. begünstigte Kinder von 7 definitiv nicht geschützten Kindern abgesondert werden. Wenn auch unter den 7 trotz der Pl.E.-Injektion an Masern erkrankenden Kindern eine gewisse Anzahl vorhanden ist, bei denen eine geringe Wirkung des Pl.E. eingetreten ist, insofern als der Verlauf der Masern in irgendeiner Form modifiziert wurde — ich denke da an die Verlängerung der Inkubationszeit, an die abgeschwächten Prodromi bzw. ihre Verlängerung — so sind doch diese Kinder faktisch als ohne Erfolg injiziert zu betrachten, da es in allen 7 Fällen zu einem charakteristischen Masernausschlag kam.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen *McKhanns*, *Paschlaus*, *Hubers* und *Moellers* kommt unser Verhältnis 8:7 (bei günstigster Beurteilung) dem *Paschlaus* von 55,3% am nächsten, während die in der letzten Veröffentlichung von *McKhann* erzielten 72% und die 79% sicheren Masernschutzes durch Pl.E. von *Huber* weit über unseren Ergebnissen liegen.

Außer der Tatsache, daß mit den bisher vorliegenden Ergebnissen doch wohl nicht von einer einigermaßen sicheren Schutzwirkung des Pl.E. gesprochen werden kann, geben noch einige andere Tatsachen zu denken. *Moeller* berichtete davon, daß durch den Schutz mit Pl.E.

in einigen Fällen nach einer wesentlichen Verlängerung der Inkubationszeit doch noch ein Masernausschlag zum Ausbruch kam. Sie glaubte dieses späte Auftreten des Exanthems auf eine zweite Infektion mit Morbillen zurückführen zu können. Wir konnten nun in einem Fall das Auftreten eines Masernausschlages am 23. Inkubationstag beobachten, ohne daß eine zweite Infektion stattgehabt hätte. Die unkontrollierbare Verlängerung der Inkubationszeit und die damit in Zusammenhang stehende Unmöglichkeit, die Kontagiosität eines solchen Masern-inkubanten zu beurteilen, hat für einen klinischen Betrieb entschieden große Nachteile, da man nie weiß, wie lange die Isolationszeit eines solchen Falles zu bemessen ist.

Aus der Abhandlung *Moellers* geht weiter hervor, daß ein Masernschutz mit Pl.E. in 97% erzielt werden kann, wenn die Injektion des Pl.E. am 1. oder 2. Inkubationstag vorgenommen wird. Vom Standpunkt des praktischen Arztes aus gesehen, ist auch dies eine noch wenig erfreuliche Sachlage, denn der praktische Arzt wird kaum in die Lage kommen, die Masern vor Ausbruch des Exanthems zu diagnostizieren. Bei ausgebrochenem Exanthem aber stehen die weiteren Empfänger bereits am 4. oder 5. Tag ihrer Infektion. Wenn es nun darum geht, ein oder mehrere Geschwister eines masernkranken Kindes draußen in der Praxis vor dem Ausbruch der Morbillen zu schützen, so kann dies immer erst am 4. oder 5. Inkubationstag geschehen. Bei einer derartigen Lage der Dinge aber ist die schützende Wirkung des Pl.E. milde ausgedrückt nur eine sehr bedingte, konnten doch nach den Mitteilungen *Moellers* von insgesamt 44 Kindern bei Außerachtlassung aller Besonderheiten, d. h. der eingangs der Abhandlung erwähnten 6 Punkte, nur 35 Fälle vor dem Auftreten des Masernexanthems bewahrt werden. Ein Schutz maserninfizierter Kinder wird am 2. oder gar am 1. Inkubationstage wohl nur in geschlossenen Anstalten usw. möglich sein. Dem praktischen Arzt wird der heutige Pl.E. jedoch keine großen Dienste leisten. Erst, wenn es gelingen könnte, den Antikörpergehalt des Pl.E. so zu konzentrieren oder anzureichern, daß der Extrakt auch am 4. oder 5. Inkubationstag noch eine sichere Schutzwirkung entfaltet, könnte dieses Mittel auch in der Hauspraxis empfohlen werden.

Was endlich die Verträglichkeit der uns zur Verfügung stehenden Präparate angeht, so haben wir keinerlei schädliche Nebenwirkungen der Injektionen mit Pl.E. beobachtet, wie sie noch von den ersten Präparaten *Paschlaus* mitgeteilt wurden. Es traten weder pathologische Kreislaufverhältnisse noch irgendwelche Shock- oder Kollapserscheinungen nach Pl.E.-Injektionen auf. Die Injektionen wurden völlig symptomlos vertragen.

Literatur.

Huber: Mschr. Kinderheilk. **65**, 446—461 (1936). — *McKhann, C. F.* u. *Fu Tang Chu:* J. inf. Dis. **52**, 268 (1933). — *Moeller, Ursula:* Mschr. Kinderheilk. **69**, H. 1/4, 101 (1937). — *Paschlau:* Münch. med. Wschr. **1936 I**, 564.

Universitäts-Kinderklinik München.

(Aus der Kgl. Universitäts-Kinderklinik Zagreb [Jugoslawien].
Vorstand: Prof. Dr. *E. Mayerhofer*.)

Weiterer Bericht über kindliche Maisbrandvergiftungen (Ustilaginismus).

Von

Prof. Dr. **E. Mayerhofer** und Dozent Dr. **B. Dragišić**.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Januar 1938.)

Einleitung.

In dieser Zeitschrift hat *Mayerhofer* (1930) seine ersten Fälle von Maisbrandvergiftungen mit eigentümlichen akropathen Hauterscheinungen veröffentlicht. Er nannte diese damals noch unbekannte, hauptsächlich bei bäuerlichen Kleinkindern in Maisgegenden vorkommende Erkrankung „Ustilaginismus" (U.). Seit dieser Zeit achteten wir genau auf etwaige weitere Fälle von U. In der Tat hatten wir denn auch nach 4 Jahren 7 und jetzt nach 7 Jahren schon 15 Fälle von U. feststellen können. An dieser Aufdeckung neuer Fälle beteiligten sich mit Erfolg teils Ärzte der Klinik *(Dragišić, Leban, Lemež)*, teils aber auch Ärzte außerhalb der Klinik (*Šalek* auf dem Lande bei Zagreb) und *Vinter-Grosmann* in der Sprechstunde des Ambulatoriums der Stadt Zagreb. Fast alle Fälle wurden in den Sitzungen der hiesigen Ärztevereine vorgestellt, so daß nun die Kenntnis dieser neuen Kinderkrankheit einigermaßen Fortschritte gemacht hat. Insbesondere haben die Dermatologen *(Urbach, Jadassohn)* die Hauterscheinungen des U. in die Differentialdiagnostik der Dermatologie eingeordnet und mehrere Kinderärzte *(Feer, Halbertsma, Péhu, v. Reuß, Schachter)* haben die Tatsache des U. zur Kenntnis genommen. Insbesondere aber hat eine Reihe von französischen Forschern (*Boucomont, Debré, Dechaume, Péhu* u. a.) sich mit der Theorie der kindlichen Maisbrandvergiftung eingehend beschäftigt, wobei *Péhu-Boucomont* mit Recht die echte infantile Akrodynie von den „akrodyniformen" Syndromen alimentärer Ätiologie abtrennt (neben U. auch Pellagra, Arsenicismus und Ergotismus).

Von den früher erwähnten 15 Fällen haben wir beide allein 14 Fälle auf der Klinik oder im Ambulatorium selbst gesehen, bzw. diagnostisch überwacht. Ein Fall wurde in der Zagreber pädiatrischen Sektion von *Vinter-Grosmann* vorgestellt. Auf eine briefliche Anfrage erhielt *Mayerhofer* im Beginne seiner U.-Forschungen von *Derenčin*, Arzt in der Maisgegend der jugoslawischen „Murinsel", Kenntnis von noch 2 weiteren Fällen. Es handelte sich um einen leichten und um einen sehr schweren Fall mit sonst unerklärbaren peripheren Gangränen (tödlicher Ausgang). Trotz größter Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit einer U.-Diagnose, haben wir unseren Bericht über die Symptomatologie des U. nur auf den tatsächlich erfolgten

Augenschein der früher erwähnten 15 Fälle aufgebaut. Bloß auf Grund des *Literaturstudiums* möchten wir noch in Erwägung ziehen, ob die von *Williams* (1933) an der Goldküste (Afrika) beobachtete, merkwürdige, aber von diesem Arzte nicht weiter in ein Diagnosensystem eingeordnete Kinderkrankheit, nicht auch U. gewesen sei? Es handelte sich nämlich um eine Erkrankung von Kindern, die mit Mais genährt werden. Im Zusammenhange damit berichtete jüngst (1935) auch *N. A. Sharp* über einen weiteren Fall eines 2jährigen Kindes, welches nach Maisgenuß an einer blutig-schleimigen Enteritis erkrankte. Unsere Vermutungsdiagnose eines U. wird noch wahrscheinlicher, da wir im Referate noch von an Händen und Füßen angeordneten Ödemen und von eigenartigen Schuppungen an den Acren lasen. Ferner bestand noch überdies hochgradige Erregtheit. Der Gedanke an U. liegt hier wirklich sehr nahe. Diese beiden englischen Ärzte berichten aber nichts von Maisbrand und dachten auch offenbar gar nicht an U., soweit uns die betreffende Literatur zugänglich ist. Nur der betreffende Referent *(v. Reuß*[1]*)*, hebt mit Recht die Möglichkeit einer Maisbrandvergiftung hervor. Vielleicht sind die tropischen Maisbrandsporen noch giftiger als die europäischen?

I. Eigene Symptomatologie.

Auch durch die neuen Beobachtungen an unseren 15 Fällen wird die alte, auf nur wenige Fälle aufgebaute Symptomatologie *Mayerhofers* bestätigt. Wir wollen nun im folgenden die wichtigsten Symptomengruppen einzeln besprechen.

1. Einleitende Magen-Darmerscheinungen. Es ist leicht verständlich, daß bei einer Lebensmittelvergiftung im Beginne der Erkrankung vielfache Magen-Darmstörungen beobachtet werden können. Tatsächlich haben die Eltern trotz längeren Bestandes des Krankheitszustandes die anfänglichen Diarrhöen meist durchaus nicht vergessen. Ja sie geben nicht selten auch ganz von selbst in der Anamnese anfängliche Magen-Darmstörungen an. Bei schwereren und noch im ersten Teile der Erkrankung auf die Klinik eingelieferten Fällen konnten wir noch selbst diesen stärkeren Magen-Darmkatarrh feststellen, so z. B. bei 2 von unseren 14 Fällen.

2. Akropathe Hauterscheinungen. Von ganz besonderer krankheitsanzeigender Wertigkeit ist das starke Brennen, Jucken oder Ameisenlaufen in der Hohlhand und an den Sohlen. Es erinnert am meisten noch an die „Kribbelkrankheit" des Sekalismus; auch an ähnliche Erscheinungen der kindlichen Pellagra (*Georgi-Beyer* 1930) oder der echten infantilen Akrodynie kann man denken, wenn auch bei diesen beiden Erkrankungen noch andere differentialdiagnostische Zeichen (pellagröses „Halsband", akrodyne Schweiße usw.) vorhanden sind. Dazu kommt beim U. noch Rötung, Schwellung und eine mit dem Gefühl festzustellende beträchtliche Hitze an der Sohle (mit Zehen) sowie in der Hohlhand (mit den Fingern). Die *Rötung* der Hohlhand sowie der Sohle setzt sich in schwereren Fällen gegen die Rückenfläche zuweilen auch mit einer ganz scharfen Grenze ab. Ferner haben wir in dieser Gruppe von Sym-

[1] *Reuß, v.:* Zbl. Kinderheilk. **1935**.

ptomen als neue Erscheinung noch beobachtet, daß beim Abdecken der Hände und Füße an kühler Luft ziemlich rasch der Hyperämie eine Anämie folgen kann. Jedenfalls kann bei solchen Kindern im Spitale eine bei dem Morgenbesuche vorhandene Hyperämie schon am Nachmittage einer Akrocyanose oder auch der auffallenden Blässe eine Akroischämie gewichen sein. Interessant ist dieses zwischen Rötung, Cyanose und Blässe hin und her schwankende Farbenspiel zuweilen auch an der Nasenspitze zu beobachten („Chamäleonphänomen" nach *Mayerhofer*).

Abb. 1. 1. Phase des Ustilaginismus (Rötung und Schwellung).

Offenbar rührt dieses Chamäleonphänomen von dem Verhalten der vergifteten kleinen Hautgefäße her, welche die durch die veränderte Außentemperatur erforderliche feine Regelung der Blutzufuhr und Blutabfuhr in der Haut nicht mehr tadellos ausführen können. Ebenso dürfte auf dieser Vergiftung der Hautgefäße das in schwereren Fällen deutlich ausgebildete Hautödem der Arme und Beine beruhen. Vom Hungerödem unterscheiden sich diese U.-Ödeme dadurch, daß sie auch bei nicht eigentlich kachektischen Kindern auftreten können, wenn nämlich die U.-Vergiftung stark und rasch sich eingestellt hat. Außerdem gehen die U.-Ödeme bei gleichbleibendem Ernährungszustand schon in wenigen Tagen zurück, wenn nur reine, d. h. maisbrandfreie Nahrung gereicht wird. Gerade einer unserer zuletzt beobachteten Fälle zeigte deutlich den *raschen* Rückgang der U.-Ödeme (s. Abb. 1), und zwar innerhalb

weniger Tage bei gewöhnlicher Nahrung. Auf dem betreffenden Bilde sieht man auch noch kleine kreisrunde Stellen nach Sekundärinfektionen infolge lebhaften Kratzens. Bei stärkerer Ausbildung der U.-Vergiftung kommt es nach dieser *ersten Phase* zu einer *zweiten Phase*, die durch länger anhaltende, eventuell auch öfters sich wiederholende Abschuppungen an Händen und Füßen gekennzeichnet sind. Dabei sind die Hohlhände und Sohlen meist warm bis heiß und keinesfalls so pathologisch feucht

Abb. 2. 2. Phase des Ustilaginismus (trockene Dekrustation mit trockener Gangrän der 4. Finger).

und kalt wie bei der infantilen Akrodynie. Es bleibt daher auch weiter bei dem von *Mayerhofer* (1934) ausgesprochenen klinischen Vergleiche, daß sich in dieser akropathen Symptomengruppe der Haut *Ustilaginismus* und *infantile Akrodynie* wie „*Feuer und Wasser*" unterscheiden. Es fehlen ferner beim U. alle die Folgeerscheinungen des unmäßigen Schwitzens wie etwa Schweißausschläge, die Schweißmacerationen an den Hautfalten, ferner auch die Granulosis rubra nasi (nach *Dragišić* ein verläßliches Leitsymptom gerade der infantilen Akrodynie), die Harnverminderung und die Eindickung des Blutes (Hyperglobulie).

3. Schleimhauterscheinungen. Auf den Schleimhäuten und an den Übergangsstellen der Haut (Zahnfleisch,inneres und äußeres Lippenrot, Naseneingang, Bindehaut der Augen) sind Rötung, Schwellung und zuweilen auch lebhafter Juckreiz zu bemerken. Diese Schleimhauterscheinungen

sind pathogenetisch und pathognomisch ähnlich zu werten wie die früher erwähnten Hauterscheinungen.

4. Akrogangränen. Die Akrocyanose, bzw. die Akroasphyxie (Ischämie) findet man nur bei schwereren Fällen. Diese Erscheinungen können entweder mit zeitweise eintretenden Hyperämien abwechseln („Chamäleonphänomen"), oder auch längere Zeit unverändert bestehen bleiben. In diesen letzteren Fällen sind die kleinen Blutgefäße der Haut schon so stark vergiftet, daß die Acren nicht mehr genügend ernährt werden können. Im Gefolge dieser Gefäßstörungen kann es dann zu den von uns bei 3 unserer 15 Fälle beobachteten Akrogangränen (Zehenspitzen, Fingerspitzen, unteres Ende der Wirbelsäule) kommen. Ein schwerster, tödlich geendeter Fall mit Akrogangränen an den Fingern, Ohren und sonst am Körper wurde der Klinik auf einen aufklärenden Brief *Mayerhofers* von *Derenčin* aus einer Maisgegend bei einem vorwiegend mit Kukuruzspeisen ernährten 14 Jahre alten Knaben bekanntgegeben. Wir konnten aber diesen auswärts der Klinik abgelaufenen Krankheitsfall nicht durch eigenen Augenschein bestätigen.

5. Tachykardie mit Hochdruck. Die bei schwereren Fällen infolge der Kontraktion der peripheren Arterien sich einstellende Herzbeschleunigung bei gleichzeitig erhöhtem arteriellem Blutdruck ist ein Krankheitszeichen, das, wenn einmal vorhanden, am längsten anhält.

6. Beteiligung des zentralen- und des peripheren Nervensystems. Die beiden ersten schweren Fälle *Mayerhofers* zeigten reichliche nervöse Störungen (latente oder auch manifeste Spasmophilie, Muskelkrämpfe, „rheumatoide" Muskelschmerzen, nervöse Gereiztheit, sowie Unruhe bis zu Delirien und Tobsucht). Auch die später nach diesen beiden Fällen weiterhin beobachteten Kranken zeigten — besonders wenn der U. schwererer Natur war — auch noch allerlei andere Nervenstörungen. Wir erwähnen: gesteigerte, aber auch fehlende Patellarsehnenreflexe, fehlende Bauchdeckenreflexe, Tetaniegesicht, erhöhte mechanische Erregbarkeit des Nervus medianus, Hypertonie und auch Hypotonie der Muskulatur und pseudopoliomyelitische Paresen, so daß manche Kinder weder selbständig sitzen, noch stehen oder gehen konnten und den *Eindruck* einer schweren „Poliomyelitis" machten.

7. Nebensymptome. Zu diesen in den 6 Gruppen soeben zusammengestellten Hauptsymptomen kommen aber noch eine Reihe von nebensächlichen, unwesentlichen Krankheitszeichen hinzu, die manchesmal vorwiegen, manchesmal aber auch fehlen können, wie z. B. auffallend starke interdigitale Rhagadenbildungen an den Zehen (oder Fingern), ferner Spitzenpigmentationen der Finger und Zehen, Sonnenempfindlichkeit der Hautsymptome, oder schließlich auch anscheinend allergische Überempfindlichkeit bei hintereinander erfolgenden Maisbrandvergiftungen usw. Ferner können auch die früher eingehender beschriebenen

6 Symptomengruppen einzeln oder auch in wechselnder Verbindung verschieden stark ausgebildet sein. Überhaupt bemerkt man ein klinisch wesentlich verschiedenes Krankheitsbild, je nachdem man zu einer Erkrankung im *Beginne* oder erst im *längeren Verlaufe* hinzukommt.

II. Kurze klinische Übersicht über unsere 15 Fälle.

Um Raum zu sparen, wollen wir hier die wichtigsten Angaben über unsere Kranken bloß in Form einer Tabelle bringen.

Tabelle.

Anzahl der Fälle	Männlich	Weiblich	Stadt Zagreb	Peripherie Zagreb	Dörfer außerhalb Zagrebs	Unbekannt (vagierend)	Festgestellter Krankheitsbeginn												Leichte Fälle	Schwere Fälle	Lebensalter							Bauern, Landarbeiter, Arbeiter, Arbeitslos
							Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember			Säuglinge 6.—9. Monat	1.—2. Jahr	2.—3. Jahr	3.—4. Jahr	4.—5. Jahr	5.—6. Jahr	6.—7. Jahr	
15	7	8	—	6	8	1	—	4	1	5	3	—	—	—	—	1	1	—	4	11	2	6	3	2	1	—	1	14

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß die Maisbrandvergiftung hauptsächlich eine *Kleinkinderkrankheit* jener ärmeren Bevölkerungsschichten ist, in denen *billiges Maismehl* als Kindernahrung verwendet wird. Das einzige Kleinkind aus wohlhabenden Kreisen (gegen 14 Kinder von Kleinbauern, Arbeitern, Landarbeitern und ein Kind eines umherziehenden Arbeitslosen) erkrankte aber nach Genuß von gewöhnlichem *billigen* Maismehl des Handels genau so wie die armen Dorfkinder. Auffallend ist es, daß in den Vorfrühlings- und Frühlingsmonaten (Februar bis Mai) viel mehr Fälle beobachtet werden konnten (13 Fälle) als im anderen Teile des Jahres (nur 2 Fälle). Vielleicht verhält es sich bei den Sporen des Ustilago ähnlich, wie dies *Gosio* von den Sporen der aus dem Maismehle züchtbaren Fadenpilze (Penicillium und Aspergillus), die im Frühjahre und im Herbste am giftigsten sein sollen, mitgeteilt hat (nach *Georgi-Beyer* 1930).

III. Übereinstimmung der Klinik mit dem Tierexperimente.

Die letzte Maisbrandvergiftung, die wir bei einem $1^1/_2$ Jahre alten Bauernkinde beobachten konnten (Abb. 1), bot uns eine besonders gute Gelegenheit, die *klinischen Symptome* mit den *Ergebnissen der Mäuseversuche (Babić, Dragišić, Jurak, Varićak)* zu vergleichen. Folgende 8 Gruppen von klinischen Erscheinungen stimmen mit den entsprechenden im Tierversuche gemachten Erfahrungen überein: 1. *Junge Kinder* (Kleinkinder und Säuglinge) sind am empfindlichsten gegen das Maisbrandgift (auch im Tierversuche sind gerade die *jungen Mäuse* am

leichtesten mit Maisbrand zu vergiften). 2. Bei dem zum Vergleiche herangezogenen erkrankten Kinde wurden klinisch *lebhafte Rötungen der Sohlen und Hohlhände* mit *starken Ödemen* an allen 4 Gliedmaßen festgestellt (entspricht der makroskopisch und mikroskopisch wahrgenommenen *Hyperämie der Acren* der Versuchsmäuse, sowie auch dem in den tieferen Papillarschichten der Mäusehaut mikroskopisch gefundenen *Ödem* und der in den Papillen vorhandenen ödematösen *Durchtränkung der kollagenen Fasern*). 3. Das betreffende Kleinkind zeigte *im Beginn der Erkrankung Abführen* (entspricht den *Durchfällen* der Versuchsmäuse und der bei den sezierten Tieren gefundenen *Enteritis catarrhalis acuta*). 4. Bei dem kranken Kinde zeigte sich eine *akropathe Beteiligung der Nase* in Form von abwechselnder Hyperämie und Ischämie (entspricht der Hyperämie, Cyanose, den Erosionen und beginnenden Gangränen an den Schnauzen der Versuchsmäuse). 5. Die bei diesem kindlichen Vergleichsfalle vorhandenen *Paresen der Beine* mit vorübergehend fehlenden Patellarsehnenreflexen, ferner der durch 14 Tage sich zeigende Ausfall der Bauchdeckenreflexe und überhaupt die auffallende allgemeine Muskelschwäche bei verlangsamter und erschwerter muskulärer Beweglichkeit (passive Rückenlage ohne eigene Bewegungsantriebe) erweckten den Eindruck einer Poliomyelitis („Pseudopoliomyelitis"), der man bei der Schwere des Zustandes kaum eine so rasche Restitutio ad integrum hätte zutrauen können, wie wir es bei unserem Kranken hatten beobachten können (entspricht im Mäuseversuche dem histologischen Befunde der *Vakuolisation der Rückenmarksganglienzellen,* ferner dem bei der Sektion gefundenen *Ödem* und der leukocytären *Infiltration des Rückenmarkes* sodann auch den *kleinen Blutungen* und der starken Hyperämie daselbst und vor allem auch den schon bei äußerer Betrachtung der Versuchsmäuse feststellbaren *Paresen an den hinteren Gliedmaßen* sowie überhaupt der allgemeinen Schwerbeweglichkeit dieser Tiere. 6. Die verhältnismäßig *rasche Ausheilung* unseres klinischen Krankheitsfalles entspricht auch den Erfahrungen im Mäuseversuche, wo die Tiere trotz starker Paresen der hinteren Extremitäten bei rechtzeitigem Abbrechen der künstlichen Maisbrandvergiftung sich schon nach 3—6 Tagen erholten und sich schließlich völlig ausheilten *(leichte Reversibilität* der den Lähmungen zugrunde liegenden *anatomischen Prozesse bei Mensch und Tier).* 7. *Allgemeine Reizbarkeit* des Kindes bei latenter Tetanie (Medianus übererregbar beim Beklopfen); wahrscheinlich entspricht die *Hyperämie der Meningen* der Versuchsmäuse als anatomische Grundlage diesen klinischen nervösen Symptomen des Kindes. 8. *Struppiges,* durch inselförmiges Ausfallen wie bei einer Alopecie angeordnetes *Haupthaar* des Kindes (entspricht dem *schütteren, struppigen Felle* der meisten unserer Versuchsmäuse).

Soweit man also menschliche Krankheitszustände durch Tierversuche erklären kann, ist dies bei einem einzelnen Falle einer kindlichen Mais-

brandvergiftung durchgeführt worden. Noch besser wird die Übereinstimmung zwischen Klinik und Tierversuch, wenn wir nicht einzelne Krankheitsfälle vornehmen, sondern wenn wir die *gesamte* Symptomatologie *aller* unserer kindlichen Kranken mit den *Gesamtergebnissen aller Mäuseversuche* zusammenstellen. Jedenfalls aber hat der bis in Einzelheiten durchgeführte Vergleich zwischen Klinik und Tierversuch die pathogenetische Berechtigung, auch weiterhin an der Richtigkeit des Krankheitsbildes der kindlichen Maisbrandvergiftung festzuhalten, von neuem ergeben.

IV. Pharmakologisches und Botanisches.

In toxikologischer Hinsicht anerkannte *Holste* die *Selbständigkeit des Ustilaginismus* und unterschied ihn genau gegen *Sekalismus* und *Pellagra*.

Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 3. Ustilago maydis Tul. Sporenbeulen an Stelle einzelner Maiskörner (Photographie *Varićak*).

Abb. 4. Ustilago Reiliana Kühn. Krankheit der männlichen Rispe (Photographie *Varićak*).

In einer neueren pharmakologischen Arbeit erkannten *Barjaktarević* und *Bogdanović* (1933) die toxische Wirkung des Maisbrandes in einer Substanz, welche „wie Ergotamin" wirkt. *Hedw. Langecker* kam (1934) ebenfalls zu dem Ergebnisse, daß Ustilago majdis (aus der Slovakei) einen Stoff, der „wie Ergotamin" wirkt, enthält. Schließlich fanden *Dragišić-*

Varićak (1935) in vergleichenden Untersuchungen an Mäusen mit wäßrigen Auszügen aus Ustilago majdis (jugoslawisches Sporenmaterial) und mit käuflichen Mutterkornpräparaten eine im wesentlichen ähnliche, aber nur viel stärker giftige Wirkung des Ustigagoextraktes als sie das käufliche Ergotamintartrat und das Ergotin-Merck ergaben (im wesentlichen identische pathologische Sektionsbefunde nach *Jurak*). In *botanischer* Hinsicht können wir zwischen Ustilago majdis Tul., zwischen Ustilago Fischeri Pass. und zwischen Ustilago Reiliana Kühn unterscheiden. *Varićak* hat den Maisbrand in Jugoslawien studiert und wird seinerzeit darüber auch botanisch berichten. Unserer Meinung nach ist der Maisbrand deshalb so gefährlich für die Reinhaltung des Mahlgutes, weil die Sporen sehr klein sind (von der Größenordnung roter Blutkörperchen). Bauernäcker sind mit Maisbrand meistens sehr stark verseucht und einfache Bauernmühlen sind zudem noch außerstande, das Mahlgut sporenfrei herzustellen.

V. Differentialdiagnostische Bemerkungen.

Für die Annahme eines U. spricht die anamnestische Feststellung der Ernährung eines akropathiekranken Kleinkindes mit unreinem Maismehle, in dem man mikroskopisch die leicht erkennbaren charakteristischen Ustilagosporen feststellen kann. Die Dauer des spontanen Verlaufes der drei, besonders an den Acren der Kinder sich zeigenden Erkrankungen, d. h. des *Ustilaginismus*, der echten *infantilen Akrodynie* und der in Maisländern gerade auch bei Kindern stets in Betracht kommenden *Pellagra* kann nach unseren Erfahrungen etwa mit folgenden zeitlichen Größenordnungen charakterisiert werden: auch ein schwerer *Ustilaginismus* heilt bei einfacher Ernährungsbehandlung schon in *Wochen*, eine spontan sich überlassene, aber mit bester Pflege bedachte infantile Akrodynie nach *Monaten*, während eine kindliche schwere Pellagra *Jahre* zu ihrer Reparation benötigt, bzw. nach Jahren auch tödlich endigen kann.

Zusammenfassung.

Die Symptomatologie der seinerzeit von *Mayerhofer* entdeckten Maisbrandvergiftung wird auf Grund von 15 Fällen neu beschrieben bzw. erweitert. Der Ustilaginismus ist als eine der vielen Akropathien zu bezeichnen, er ist der echten infantilen Akrodynie äußerlich wohl ähnlich, unterscheidet sich aber von ihr vor allem durch die Ätiologie. Von den Akropathien des Sekalismus und der Pellagra ist der Ustilaginismus auch toxikologisch scharf zu trennen. An Hand eines klinisch beobachteten, gut ausgebildeten Einzelfalles eines an Ustilaginismus erkrankten Kleinkindes wird ein Vergleich des kindlichen Falles mit den künstlich erzeugten Ustilagovergiftungen bei Mäusen durchgeführt. Die klinische Symptomatologie der kindlichen Erkrankung stimmt in

8 Symptomengruppen mit jener der Versuchsmäuse überein. Für die menschliche Erkrankung kommt in Jugoslawien hauptsächlich Ustilago maydis Tul., in zweiter Reihe Ustilago Reiliana Kühn, kaum jedoch aber Ustilago Fischeri Pass. in Betracht.

Auszug aus dem Schrifttum.

Barjaktarović-Bogdanović: Arch. f. exper. Path. **173**, 381—387 (1933). — *Dragišič, B.* u. *B. Varičak:* Arch. Kinderheilk. **101**, 30—48 (1933). — *Halbertsma, Tj.:* Acrodynie. Kinderziekten, Bd. II. Holländisch bei H. E. Stenfert Kroese. — *Langecker, H.:* Med. Klin. **1934 I**, 643. — Arch. f. exper. Path. **173**, 361 (1933). — *Leban, St.:* Liječn. Vjesn. (serbokroat.) **1937**, 548. — *Mayerhofer, E.:* Z. Kinderheilk. **49**, 579—588 (1930). — *Péhu* mit *Boucomont* et *Dechaume:* 9. Congr. Pédiatr. de langue Franç. Bordeaux: Durand 1936 et Paris: Gaston Doin & Cie. 1936 (3 Monographien). — *Schachter:* Pensiero med. **1935**, Nr 3. — *Vinter, St. Grosmann:* Liječn. Vjesn. (serbokroat.) **1937**, 421.

Kgl. Universitäts-Kinderklinik Zagreb (Jugoslawien).

(Aus dem Evangelischen Kinderheim Wien, XIII.)

Über die Behandlung von Ernährungsstörungen bei Säuglingen mit Ascorbinsäure.

Von

Chefärztin Dr. **Elisabeth Urbanitzky.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Januar 1938.)

Die guten Erfolge, die *Geza Hetényi* bei der Behandlung von Colitis gravis mit intravenösen Injektionen von Ascorbinsäure hatte, legten uns den Gedanken nahe, dieses Mittel auch bei der Behandlung von akuten und chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge zu versuchen. Wir gingen dabei von dem Gedanken aus, daß die Ascorbinsäure neben der blutstillenden Wirkung auch eine hemmende auf die Entzündungsvorgänge der Dickdarmschleimhaut ausübe. Was beim Dickdarm möglich war, konnte auch beim Dünndarm zutreffen.

Die ersten Versuche, die wir bei akuten Ernährungsstörungen bei Säuglingen anstellten, hatten einen so eklatanten Erfolg, daß wir in den letzten 2 Jahren systematisch alle akuten und chronischen Ernährungsstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern mit Ascorbinsäure in Form von Cebion „Merck" behandelten. Dabei zeigte es sich, daß die orale Verabreichung gar keinen Erfolg hatte, die subcutanen und intramuskulären Injektionen sehr langsam wirkten, die intravenösen Injektionen aber eine schlagartige Wirkung hatten. Diese Beobachtung dürfte darauf zurückzuführen sein, daß bei Affektionen des Verdauungstraktes an und für sich die Resorptionsverhältnisse gestört sind. Überdies aber konnten auch *H. Schröder* und *M. Einhauser* zeigen, daß das C-Vitamin durch eine pathologische Dünndarmflora besonders bei gleichzeitig bestehender Achylia gastrica zerstört wird.

Im ganzen haben wir Cebion bei 60 Kindern erprobt. Es waren darunter leichteste Fälle mit nur wenigen dünnbreiigen, schleimigen Stühlen, mittelschwere und schwerste Fälle, darunter auch 2 Fälle mit alimentärer Intoxikation. Bei den leichtesten Fällen genügte eine intravenöse Injektion neben einer 6—8stündigen Teepause. Um die Störung zur Ausheilung zu bringen, war eine Änderung der Ernährung meistens nicht nötig. Auch bei schwereren Fällen war eine längere Nahrungspause überflüssig, doch setzten wir die Kinder auf die üblichen Heilnahrungen und verringerten die Quantität der Nahrung. Der Vorteil der Cebion-Behandlung bestand bei diesen Fällen darin, daß man die Periode der Heilnahrung bedeutend kürzer gestalten konnte und auch mit der Nahrungsquantität nicht so stark heruntergehen mußte, wie

ohne Cebion-Behandlung. Außerdem heilten auch die schwereren Fälle bedeutend schneller als sonst aus, die Kinder nahmen nicht so stark ab und erreichten in kürzester Zeit das Gewicht, das sie vor der Erkrankung hatten. Bei rechtzeitiger Anwendung von intravenösen Injektionen von Cebion kann man Gewichtsverluste überhaupt vermeiden.

Bei den leichteren Fällen genügt, wie gesagt, eine intravenöse Injektion von 1 ccm Cebion, um die Ernährungsstörung zur Ausheilung zu bringen. Bei schweren und veralteten Fällen sistierten die schlechten Stühle für 12—24 Stunden, traten dann aber wieder auf, wenn man am nächsten Tage die Injektion nicht wiederholte. Gewöhnlich waren 3—4 Injektionen notwendig, um die schlechten Stühle und das Erbrechen vollkommen sistieren zu lassen. Nur bei der alimentären Intoxikation waren 2 Injektionen täglich nötig. Es zeigte sich uns als günstig, bei Enteritis nach Aufhören der schlechten Stühle zur schnelleren Erholung des Kindes mehrere Tage hindurch intramuskuläre Injektionen von 1 ccm Cebion zu geben. Man kann dabei die Nahrungsquantität ohne Schaden schneller steigern, um dadurch größere Gewichtszunahme zu erzielen (Abb. 2). Bei den Kindern unter 2 Monaten kamen wir mit $^1/_2$ ccm Cebion, also 0,025 g Ascorbinsäure aus, bei den älteren Kindern gaben wir 1 ccm Cebion, d. i. 0,05 g Ascorbinsäure. Besonders auffallend ist der Erfolg der Cebion-Behandlung bei dystrophischen Kindern mit häufig wiederkehrenden Enteritiden. Auch bei diesen Kindern geben wir in den ersten 3—4 Tagen das Cebion intravenös, dann durch längere Zeit hindurch (8—10 Tage) täglich eine intramuskuläre Injektion. Es trat im Gedeihen der Kinder ein schneller Umschwung zur Besserung ein. Die Stühle wurden normal, das häufige Erbrechen sistierte, die Laune der Kinder besserte sich schnell, sie waren weniger weinerlich, schliefen länger und ruhiger und die Gewichtskurve stieg an. Die Ursache der Ernährungsstörung spielt für den Erfolg der Cebion-Behandlung keine Rolle. Die meisten der von uns behandelten Fälle waren parenterale Ernährungsstörungen. Bei einem Teil der Fälle war die Ursache alimentär. Unter diesen Fällen befinden sich 4 Milchnährschäden, die besonders schnell auf die Behandlung ansprachen.

Bemerken möchte ich, daß wir sowohl bei den intravenösen, als auch bei den intramuskulären Injektionen von Cebion niemals unangenehme Nebenwirkungen beobachten konnten, auch die jüngsten Säuglinge — unser jüngstes behandeltes Kind war 14 Tage alt — vertragen die intravenösen Cebion-Injektionen anstandslos. Die Technik der intravenösen Injektionen ist beim Säugling nicht schwer. Wir verwenden dazu die Schädelvenen, die ja bei den meisten Säuglingen gut sichtbar sind. Bei Kleinkindern applizierten wir die Cebion-Injektionen in die Armvenen, oder wenn sie nicht sichtbar waren, in die Venen des Fußrückens.

Wenn auch leichte Ernährungsstörungen durch rein diätetische Behandlung ohne weiters zur Ausheilung zu bringen sind, sind wir nach

unseren Erfahrungen doch der Ansicht, daß man bei Ernährungsstörungen von Säuglingen unter 3 Monaten, besonders wenn es sich um künstlich

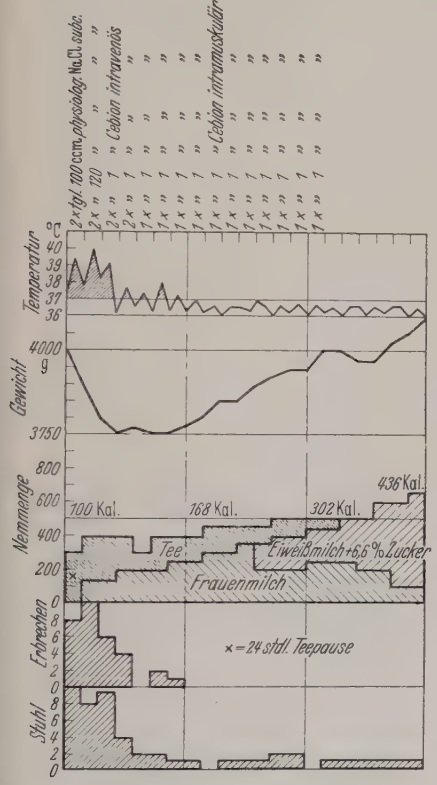


Abb. 1. Heinrich W., 3 Wochen alt, Alimentäre Toxikose.

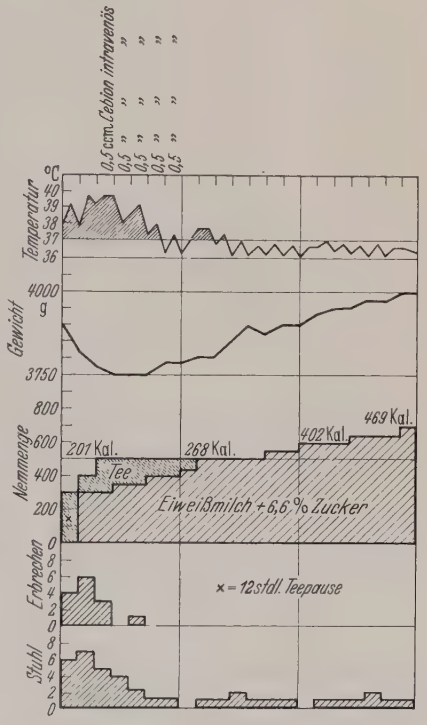


Abb. 2. Richard W., 6 Wochen alt, Otitis media bil. sup.

genährte Kinder handelt, sofort zur intravenösen Injektion von Ascorbinsäure greifen soll, ebenso bei primären schweren Ernährungsstörungen älterer Säuglinge und Kleinkinder sowie bei chronischen Enteritiden, die ja bekanntlich bei längerem Bestehen leicht zur *Möller-Barlow*schen Erkrankung führen.

Literatur.

Choremis, K. u. *G. Spiliopulos:* Kinderärztl. Prax. **1936**, H. 9, 400. — *Hetényi, Geza:* Klin. Wschr. **1935 II**, 1470. — *Schröder, H.* u. *M. Einhauser:* Münch. med. Wschr. **1936 I**, 923.

Evangelisches Kinderheim Wien, XIII.

(Aus der Reichsanstalt für Mutter- und Kinderfürsorge in Wien.
Direktor: Prof. Dr. *A. v. Reuß*.)

Sinusthrombose als geburtstraumatische Folge.

Von

Dr. Arnulf Meier,

Assistent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 29. Januar 1938.)

Als Beitrag zur Ätiologie der intrakraniellen Geburtsverletzungen und ihrer Folgen sei kurz ein Fall geschildert.

Nr. 14116, P. M.: Kind einer 34jährigen I.-para, Spontangeburt in normaler Lage, Geburtsdauer 5 Stunden, Geburtsgewicht 1900 g, Länge 44 cm. Keine Asphyxie. Wegen Untergewichtigkeit Einweisung in die Reichsanstalt im Alter von 3 Stunden.

Bei der Aufnahme ist das kleine, zarte Kind, das alle Zeichen der Unreife aufweist, bläulich und wimmert dauernd, ist nicht zum Schreien zu bringen. Temperatur 36,4°. Geringer Bewegungsdrang; Reflexe lebhaft; Herztöne rein, Aktion rhythmisch; Atmung oberflächlich, über beiden Lungen, besonders dorsal feinblasiges Rasseln. Sonst kein pathologischer Organbefund. Schon $2^1/_2$ Stunden nach der Einlieferung kommt es zum ersten Cyanoseanfall, der durch ein heißes Übergußbad und Neospiraninjektion behoben werden kann. Auch ein zweiter Anfall kann auf gleiche Weise und intrakardiale Neospiraninjektion wieder gebessert werden, doch kommt das Kind im 3. Anfall im Alter von 11 Stunden ad exitum. Krämpfe wurden nicht beobachtet. — Klinische Diagnose: Frühgeburt, geburtstraumatische Läsion des Zentralnervensystems, Fruchtwasseraspiration.

Auszug aus dem Obduktionsbefund (Dr. *Ratzenhofer*, Pathol.-anatom. Institut, Vorstand Prof. *Chiari*): Schädel normal konfiguriert. Im Winkel der Lambdanaht ein Schaltknochen, der vollständig von der Squama occipitalis abgetrennt ist und gegen diese einen geradlinigen Rand aufweist. Die Dura mäßig gut gespannt. Im Bereich des Confluens sinuum und der unmittelbar anschließenden Abschnitte des Sinus sagittalis und Sinus transversus sinister die Lichtung vollkommen verschließende, an der Wand ziemlich fest haftende, trockene, oberflächlich geriefte Blutgerinnsel. Flächenhafte Blutaustritte in der Wand des Sinus sagittalis, an der Stelle des Zusammentrittes des obenbeschriebenen Schaltknochens mit der Squama occipitalis. In den übrigen Sinusabschnitten schwarzrötliches, locker geronnenes Blut. Die Vena cerebri magna stark blutüberfüllt, desgleichen die Terminalvenen. Falx und Tentorium o. B. Die weichen Hirnhäute zart. Im Gehirn keine Blutungen feststellbar. — Im Wirbelkanal, im Bereich der unteren Hals- und ganzen Brustwirbelsäule ausgedehnte epidurale Blutungen. Das Rückenmark makroskopisch an zahlreichen Querschnitten ohne Veränderungen.

Lungen. Makro- und mikroskopisch Atelektasen und Bronchitis; subpleurale Blutungen. Herz: Foramen ovale offen, Ductus Botalli durchgängig; subepikardiale Blutungen. An den Bauchorganen, abgesehen von kleinen Blutungen in der Magen- und in der Zwölffingerdarmschleimhaut keine bemerkenswerten Veränderungen.

Obduktionsdiagnose. Fetus immaturus, Thrombosis sinus sagittalis et transversi, Ecchymoses subpleurales, subepicardiales, sub capsula thymi, Tunicae mucosae

ventriculi et duodeni. Bronchitis et Bronchiolitis. Haematoma epidurale canalis vertebrarum.

Die rückschauende Betrachtung des Falles ergibt folgendes Bild: Bei dem frühgeborenen Kinde bestand ein der Squama occipitalis dicht aufsitzender, aber doch vollkommen getrennter Schaltknochen (s. schematische Abbildung), dessen occipitaler Rand quer zum untersten Anteil des Sinus sagittalis verläuft. Die Blutung in die Dura, die gerade an dieser Stelle gefunden wurde, weist darauf hin, daß es wohl während der Geburt zu einem Übereinanderschieben des Schaltknochens über die Squama oder umgekehrt gekommen ist, was zu einer Läsion der Dura und damit der Wand des Sinus geführt hat. Diese Läsion wieder ergab die Ursache für das Zustandekommen der Thrombose bei dem ohnehin debilen Kind.

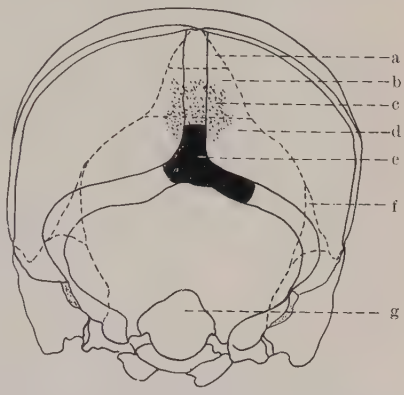


Abb. 1. Schematische Darstellung der Occipitalregion von innen. a kleine Fontanelle, b Os praeinterparietale, c Blutung in der Dura mater, d Squama occipitalis, e Thrombus im Confluens sinum, f Warzenfontanelle, g großes Hinterhauptsloch.

Daß die Schädelknochen bei der Geburt übereinandergeschoben werden, kann man bei vielen Kindern und fast bei jeder Frühgeburt sehen. Bei diesen häufiger, da die als Verspannung dienenden Duraduplikaturen (Tentorium und Falx) noch nicht jene Festigkeit aufweisen und elastischer sind als beim reifen Kind. Dieses Übereinanderschieben der Schädelknochen hat jedoch nur deshalb keine nachteiligen Folgen, da an allen Stellen, wo die Knochenränder einen Sinus quer treffen, die Fontanellen vorhanden sind, die großen Spielraum lassen. Freilich kommen auch Verschiebungen der beiden Parietalia übereinander vor, doch sehen wir hier meist einen gewissen Spielraum durch das Klaffen der Sagittalnaht gegeben. Nicht so in unserem Fall. Der Schaltknochen stieß unmittelbar an die Squama, und zwar mit einem quer zum Sinus verlaufenden Rand.

Das Vorkommen von Schaltknochen im Bereich der Lambdanaht ist durchaus keine Seltenheit und erklärt sich aus den zahlreichen Verknöcherungsherden, aus denen die Hinterhauptsschuppe entsteht. Die Zahl dieser Knochenkerne wird von den verschiedenen Autoren ebenso verschieden angegeben *(Keibel-Mall)*. Der in unserem Fall vorhandene Schaltknochen ist wohl mit dem entwicklungsgeschichtlich als Os praeinterparietale bezeichneten identisch. Im allgemeinen erfolgt die fugenlose Verbindung der verschiedenen Verknöcherungszentren schon am Ende des 2. Fetalmonats. Das Selbständigbleiben der Oberschuppe

(Corning) ist eine Varietät. — Es könnte noch die Frage aufgeworfen werden, ob es sich in diesem Fall nicht um die Varietät des Fortbestehens der sog. Sutura occipitalis transversa (Inkabein) handelt, die beim Neugeborenen meist noch als Rest vorhanden ist und dann Sutura mendosa genannt wird. Daß dies nicht so ist, erhellt aus der Tatsache, daß die Sutura occipitalis transversa unter dem Sulcus transversus verläuft, während ja die in unserem Fall angelegte Naht schon den Sinus sagittalis quer traf.

Zusammenfassung.

Es wird über ein frühgeborenes Kind (1900 g) berichtet, das im Alter von 11 Stunden unter Cyanoseanfällen ad exium kam. Die Obduktion deckte das Vorhandensein eines Os praeinterparietale auf, das von der Squama occipitalis vollkommen getrennt war. Es wird angenommen, daß es während der Geburt zu einer Übereinanderschiebung dieses Schaltknochens mit der Squama gekommen ist, was zu der festgestellten Durablutung im Bereich des Sinus sagittalis führte. Als Folge der Wandläsion kam es bei dem debilen Kind zu einer Sinusthrombose.

Schrifttum.

Corning: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 2. Aufl. 1925. — *Keibel-Mall:* Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 1911.

Reichsanstalt für Mütter- und Kinderfürsorge, Wien.

(Aus der Universitätskinderklinik Würzburg. — Vorstand: Prof. Dr. *Rietschel.*)

Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere.

III. Mitteilung.

Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit des gewöhnlichen („nativen") und des gereinigten und konzentrierten Diphtherieheilserums bei bacillärer Tierinfektion [1].

Von

Privatdozent Dr. **F. v. Bormann,**

mit technischer Assistenz von

Frl. Hildegard Ditton [2].

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 5. November 1935.)

Beim Steigern der therapeutischen Serumdosen hat sich die Notwendigkeit ergeben, ein möglichst antitoxinreiches und zugleich proteinarmes Serum zu verabreichen. Nun ist das Antitoxin des Serums hauptsächlich an seine Pseudoglobulinfraktion gebunden. So war es möglich, durch ihre Trennung von Euglobulinen und Albuminen des Serums Präparate herzustellen, die bei gewöhnlicher Zahl von I.E. besonders eiweißarm (5% gegen 7—9% des nativen [3] Serums) „gereinigt" waren. Andererseits konnte auch das antitoxinhaltige Pseudoglobulin und hiermit die Zahl von I.E. angereichert werden; diese Seren weisen allerdings auch einen entsprechend höheren Eiweißgehalt (bis 12%, im Auslande sogar bis 15—18, ja über 20%) auf — „gereinigte und konzentrierte" Seren. Ein qualitativer Unterschied besteht hiermit zwischen dem gereinigten nichtkonzentrierten und konzentrierten Präparaten nicht; es handelt sich nur um jeweils verschiedene Anreicherungen des vorher auf gleiche Weise aus dem nativen Serum gewonnenen antitoxinhaltigen Pseudoglobulins

[1] Die Durchführung unserer Versuche haben uns die Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und die Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften in Würzburg ermöglicht. Denselben sei an dieser Stelle unser bester Dank ausgesprochen.

[2] An der Arbeit haben sich teilweise die cand. med. *W. Heisler,* Frl. *Karst,* Frl. *Schlötter* und *W. Rudolf* beteiligt.

[3] Als nativ bezeichnen wir weiter das gewöhnliche Serumpräparat, das keiner speziellen Reinigung bzw. Konzentrierung unterworfen wurde. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß auch ein solches Serum einigen Reinigungsprozeduren unterworfen wird, so daß auch es kein natives Präparat im engeren Sinne des Wortes darstellt.

(s. auch *St. Bächer, Wernicke* und *H. Schmidt*, S. 535, *Demnitz* und *Scholz*). So gelang es Seren herzustellen, die bis 5000 und mehr I.E. pro 1 ccm enthielten. Durch die Reinigung des Serums erhoffte man die Häufigkeit der Serumkrankheit auch bei hoher Dosierung herabzudrücken; seine Konzentrierung sollte ermöglichen, die großen I.E.-Mengen in relativ kleinen Flüssigkeitsmengen verabreichen zu können — so um 500000 I.E. in Form eines gewöhnlichen 500fachen Serums einzuverleiben, müßte 1 l Serum zugeführt werden!

Nun ist der Reinigungsprozeß des nativen Serums ohne Zweifel ein recht plumper Eingriff in die uns noch kaum bekannte Struktur der Antikörperkomplexe. Es fehlte dementsprechend nicht an Stimmen, die die therapeutische Gleichwertigkeit der gereinigten Präparate mit nativem Serum bezweifelten.

Kleinschmidt hat allerdings bereits 1917 den Eindruck gewonnen, daß das *Ruppel*sche Serum diphthericum depuratum, das den heutigen gereinigten Präparaten entspricht, nicht schlechter ist als das native deutsche bzw. französische Plasmaserum. Damals handelte es sich zwar, wie *Kleinschmidt* selbst mit Recht hervorhebt, um ein wenig zahlreiches Krankenmaterial; jedoch auch bis jetzt (1935) hat *Kleinschmidt* keinen Nachteil für die Patienten bei der Verwendung des gereinigten eiweißarmen Serums (s. auch *Park* und *Throne, Marquézy*) gesehen. Demgegenüber glaubt *Husler*, mit den hochwertigen Seren (1000—2000fachen) etwas schlechtere Erfolge erzielt zu haben, als mit den nicht konzentrierten Präparaten. Nach diesbezüglichen Erfahrungen von *Catel*[1] vollzieht sich die Rachenreinigung nach dem nativen Serum schneller als nach dem gereinigten. *Paltauf* hat sich laut *Orel* (ebenfalls Braunschweig 1934) auch gegen den therapeutischen Gebrauch des gereinigten Serums ausgesprochen, was *Orel* veranlaßt hat, seine Verwendung in der Praxis weitmöglichst einzuschränken. Auch *Grenet* und *Delarue* (zit. nach *Szirmai*) vertreten auf Grund ihrer klinischen Erfahrungen die Ansicht, das gereinigte Serum besitze einen relativ geringeren Heilwert. *Bahl* spricht sich neuerdings ebenfalls für das native Präparat aus. *Weichsel* hat am Meerschweinchen die Haut-Toxin-Reaktion durch parenteral zugeführtes Diphtherieserum zu beeinflussen gesucht. Er hat sowohl mit dem *Madsen*schen konzentrierten, als auch dem nativen *Behring*schen Serum vergleichend untersucht. Er fand eine ungefähr gleiche Wirksamkeit. *Szirmai*, der die *Schick*sche Methodik so veränderte, daß er die Seren in den Stichkanal der Toxininjektion lokal nachspritzte (die Versuche sind an Kindern ausgeführt worden), konnte demgegenüber bei konzentrierten (1000—2000fachen) Seren einen unzweifelhaft etwas geringeren Heilwert als beim nativen Präparat feststellen. Auf den Umstand übrigens, daß die Ergebnisse der Hautversuche insofern schwierig zu verwerten sind, als die Haut auch in ihrer spezifischen Empfindlichkeit dem Einfluß von unspezifischen Allergenen, wie das vor allem die Versuche von *v. Gröer* und *Pzogulski* beweisen, weitgehend zugänglich ist, sind wir in der II. Mitteilung dieser Arbeit[2] ausführlicher eingegangen. Die Methode *Szirmais* scheint allerdings, indem sie das Geschehen auf einen engen Hautbezirk unter Umgehen des Gesamtorganismus lokalisiert, einen Teil dieser Schwierigkeiten zu beheben.

Grenet faßt in seinem Aufsatz über Diphtherie in «Traité de médecine des enfants» von *Nobecourt* und *Babonneix* 1934, Bd. 2 das ganze Problem wie folgt zusammen:

---

[1] *Catel:* Dtsch. Ges. Kinderheilk. Braunschweig 1934. — [2] Z. Kinderheilk. 1935.

«Presque tout le monde reconnaît que, à pouvoir antitoxique égal, le sérum purifié est moins actif que le sérum ordinaire» (S. 250) und «Le sérum purifié de l'Institut *Pasteur*.....semble inférieur au sérum ordinaire pour le traitement.» (S. 252).

Wir haben die therapeutische Wirksamkeit der nativen, gereinigten und konzentrierten Serumpräparate an den mit konjunktivaler Diphtherie infizierten Meerschweinchen und Kaninchen vergleichend geprüft. Die genaue Beschreibung der Versuchstechnik enthalten unsere I. und II. Mitteilungen [1]. An dieser Stelle sei nur nochmals daran erinnert, daß die Tiere stets therapeutisch, d. h. erst nach dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen am infizierten Auge behandelt wurden (in vorliegender Mitteilung 8—24 Stunden nach der Infektion), und daß die von uns gebrauchte Methodik ein genaues Verfolgen des Krankheitsverlaufes an der Bindehaut und dem Auge erlaubt. Auf Grund dieser klinischen Erscheinungen ist eine viel feinere Beurteilung der Serumwirksamkeit möglich, als es der Vergleich der Letalität unter den Versuchstieren jemals ermöglichen würde. Insgesamt wurden in unseren Versuchen 526 Meerschweinchen und 89 Kaninchen bearbeitet. Das Gewicht der von uns gebrauchten Meerschweinchen schwankte je nach der Serie von 250 bis 400 g, Kaninchen wogen durchschnittlich von 800 bis 1700 g.

Es wurde vor allem die therapeutische Wirksamkeit des 500fachen gewöhnlichen und des gereinigten eiweißarmen, maximal 5% Eiweiß enthaltenden, 1000fachen Serums der Behringwerke verglichen. In den Tabelle 1—6 sind die diesbezüglichen an Hand von 5 Serien mit 234 an Bindehaut- und Augendiphtherie kranken mit intramuskulären Seruminjektionen behandelten Meerschweinchen erhaltenen Resultate zusammengestellt. In jeder Tabelle, bis auf 2 und 3, ist je eine Versuchsserie, in der alle Tiere gleichzeitig infiziert und gespritzt wurden, enthalten. Die Tabellen 2 und 3 entstammen einem Versuch, bei dem die Tiere zwar gleichzeitig infiziert wurden, ein Teil jedoch (Tabelle 2) 12 Stunden, der andere (Tabelle 3) erst 24 Stunden nach der Injektion mit Serum behandelt wurde. Für die Beurteilung der Serumwirkung erwies sich vor allem der Grad der Wiederherstellung bzw. die Schwere der bleibenden Beschädigung des Auges und die zur Abheilung des klinischen Prozesses am Auge notwendige Zeit von Wichtigkeit. Die Letalität war demgegenüber wenig maßgebend; sie war auch, bis auf die unbehandelten Kontrolltiere, nur gering. Ganz besonders vorsichtig waren wir mit der Verwertung von den im Laufe der späteren Rekonvaleszenz (nach der 2. Krankheitswoche) auftretenden Todesfällen, deren Organe keine makroskopisch feststellbaren Veränderungen zeigten. Bei solchen Fällen ist die Möglichkeit eines Todes an einer interkurrenten Erkrankung nie mit Sicherheit auszuschließen.

Die Zahlen aller dieser 6 Tabellen sind eindeutig.

[1] Z. Kinderheilk. **55**, 73 (1933); **57**, 228 (1935).

Tabelle 1.

Gespritzt (intramuskulär 8 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	½ ccm 1000-fach. gereinig ten Serums 500 I.E.	1 ccm 1000fach. gereinigten Serums 1000 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	6	6	6	4
Gestorben: früh	—	—	—	4
spät	—	1	—	—
Am Leben geblieben	6	5	6	—
Dauerschädigungen: leichte .	—	1	1	—
schwere	—	1	1	—
Völlig gesund geworden . .	6	3	4	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen [1] im Laufe der				
1. Krankheitswoche	—	—	—	—
2. „	4	—	2	—
3. „	—	3	1	—
4. „	1	—	1	—
5. „	1	2	—	—
später	—	—	2	—

Tabelle 2 [2].

Gespritzt (intramuskulär 12 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	½ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	12	12	3
Gestorben: früh	1	—	2
spät	—	—	—
Am Leben geblieben	11	12	1
Dauerschädigungen: leichte	2	5	—
schwere	4	3	1
Völlig gesund geworden	5	4	—

Tabelle 3.

Gespritzt (intra-muskulär 24 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	½ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen [3]
Gesamtzahl der Tiere	11	12	3
Gestorben: früh	2	3	2
spät	—	—	—
Am Leben geblieben	9	9	1
Dauerschädigungen: leichte	2	2	—
schwere	4	6	1
Völlig gesund geworden	3	1	—

[1] Hier sind alle überlebenden Versuchstiere nach dem Zeitpunkt des Abklingens des aktiven krankhaften Prozesses am Auge und Umgebung (Eiterabsonderung, Entzündungserscheinungen, Ulzerationen u. ä. m.), d. h. ihrer Genesung, ohne Rücksicht auf die eventuell gebliebenen Dauerschädigungen geordnet.

[2] Da viele Tiere dieser Serie in der 5. Krankheitswoche, infolge ungeeigneter Ernährung, eingegangen sind, ist von der Zusammenstellung der Genesungstermine in dieser wie in der folgenden Tabelle 3 abgesehen worden.

[3] Kontrollen sind dieselben, wie die der Tabelle 2. Die Tiere beider Tabellen gehören einer und derselben Serie an.

Tabelle 4.

Gespritzt (intramuskulär $10^1/_2$ Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	$^1/_2$ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	1ccm 1000fach. gereinigten Serums 1000 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	14	16	14	9
Gestorben: früh	1	1	1	9
spät	1	3	1	—
Am Leben geblieben	12	12	12	—
Dauerschädigungen: leichte .	—	1	—	—
schwere	—	—	3	—
Völlig gesund geworden . .	12	11	9	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der				
1. Krankheitswoche	—	—	—	—
2. „	5	1	1	—
3. „	6	7	7	—
4. „	1	1	—	—
5. „	—	—	1	—
später	—	3	3	—

Tabelle 5.

Gespritzt (intramuskulär $9^1/_2$ Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	$^1/_2$ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	1ccm 1000fach. gereinigten Serums 1000 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	21	21	21	7
Gestorben: früh	—	—	1	7
spät	—	1	—	—
Am Leben geblieben	21	20	20	—
Dauerschädigungen: leichte .	3	1	3	—
schwere	4	6	8	—
Völlig gesund geworden . .	14	13	9	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der				
1. Krankheitswoche	—	—	—	—
2. „	8	5	2	—
3. „	4	5	6	—
4. „	3	3	2	—
5. „	2	3	4	—
später	4	4	6	—

Von den 33 unbehandelten Kontrollen starben 32 Tiere, alle innerhalb der ersten Krankheitstage, an einer akuten Diphtherievergiftung; das eine überlebende Tier verlor sein rechtes Auge. Die mit 1 ccm des 500-fachen gewöhnlichen Serums (500 I.E. pro Tier) behandelten Tiere zeigten stets eine etwas bessere Heilungstendenz, als die entsprechend mit gereinigtem, 1000fachem Serum gespritzten Meerschweinchen. Die Zahl der völlig gesund gewordenen war unter den mit gewöhnlichem Serum behandelten stets etwas größer (je 6, 5, 3, 12, 14 und 7 Tiere gegenüber 3 bzw. 4, 4, 1, 11 bzw. 9, 13 bzw. 9, und 0); die Zahl der Tiere

Tabelle 6.

Gespritzt (intramuskulär 12—13 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	$^1/_2$ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	15	14	10
Gestorben: früh	—	—	10
spät	3	—	—
Am Leben geblieben	12	14	—
Dauerschädigungen: leichte	3	1	—
schwere	2	13	—
Völlig gesund geworden	7	—	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der			
1. Krankheitswoche	—	—	—
2. „	2	—	—
3. „	4	2	—
4. „	4	—	—
5. „	—	2	—
später	2	10	—

mit schweren bleibenden Schädigungen ist dementsprechend unter den Nativserumtieren kleiner (0, 4, 4, 0, 4, 2, gegenüber 1 bzw. 1, 3, 6, 0 bzw. 3, 6 bzw. 8, 13), die Art der Schädigungen selbst leichter. Dies Verhältnis blieb das gleiche, ob nun $^1/_2$ ccm des 1000fachen gereinigten Serums, also in bezug auf die Zahl der I.E. dem gewöhnlichen Serum gleiche Antitoxinmenge von 500 I.E. pro Tier bzw. je 1 ccm des gereinigten Serums, d. h. die doppelte Menge an I.E. (1000), dafür aber die dem gewöhnlichen Serum entsprechende Serummenge von je 1 ccm gespritzt wurden. Ja, zum Teil schneiden die mit je 1 ccm des gereinigten Serums behandelten Tiere noch schlechter ab, ein Ergebnis, das besonders in den Zahlen der Tabelle 8 klar zum Ausdruck gelangt. Auch der Verlauf der Augenerkrankung dauerte bei den mit gewöhnlichem Serum behandelten Tieren kürzer, die Krankheitserscheinungen klangen eher ab als bei den Tieren mit gereinigtem Präparat. Das ersieht man aus den unteren Teilen der Tabellen 1, 4, 5 und 6 ohne weiteres.

In den Tabelle 7 und 8 sind die Resultate von diesen 6 Serien in ihren Hauptzahlen prozentual zusammengefaßt. Aus diesen ersieht man noch eindeutiger die gewisse, wenn auch stets geringe therapeutische Überlegenheit des gewöhnlichen Präparats. In Tabelle 7 stehen 59,5% völlig gesund gewordener Nativserumtiere den 39, 5% von den mit je $^1/_2$ ccm (500 I.E.) des gereinigten Präparats gespritzten Tieren gegenüber. Dementsprechend haben die ersten 17,7% schwere Schädigungen, die letzteren 34,6%, also beinahe das Doppelte, aufzuweisen. Diese Verhältnisse wiederholen sich in der Tabelle 8, wo die mit je 1 ccm (1000 I.E.) des gereinigten Serums gespritzten Tiere hinzukommen (78% der völlig gesund gewordenen Nativserumtiere gegen 62,8 bzw. 53,7%; 9,8% schwererer Dauerschädigungen gegen 13,9 bzw. 26,8%).

Tabelle 7. Zahlen aus den Serien 1—6.

Gespritzt	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1000fach. gereinigten Serums 500 I.E,	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl	79	81	33
Gestorben	8	9	32
Schwere Dauerschädigungen . .	etwa 17,7% (14)	etwa 34,6% (28)	1
Völlig gesund geworden	59,5% (47)	39,5% (32)	—

Tabelle 8. Zahlen aus den Serien 1, 4 und 5.

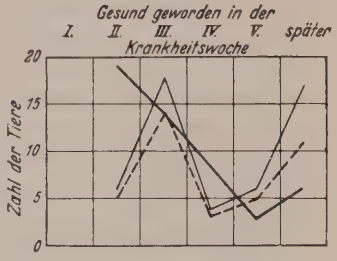
Gespritzt	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1000fach. gereinigten Serums 500 I.E.	1 ccm 1000fach. gereinigten Serums 1000 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl	41	43	41	20
Gestorben	2	6	3	20
Schwere Dauerschädigungen	etwa 9,8% (4)	etwa 13,9% (6)	etwa 26,8% (11)	—
Völlig gesund geworden . .	78% (32)	62,8% (27)	53,7% (22)	—

Abb. 9.

——— mit nativem 500fachen Serum behandelt (je 500 I.E.).

——— mit je 500 I.E. des gereinigten 1000fachen Präparats behandelt.

- - - - - - mit je 1000 I.E. des gereinigten 1000fachen Präparats behandelt.



In der Tabelle 9 sind endlich die Genesungszahlen aller am Leben gebliebenen Tiere der Tabelle 1—6 in Form von Kurven zusammengestellt. Die Ordinate gibt dabei die jeweilige Tierzahl, die Abszisse die Krankheitswoche, während der die Heilung abgeschlossen war, an. Man ersieht daraus, daß unter den mit nativem 500fachen Serum behandelten Tieren (dicke, gezogene Linie) die größte Zahl der Geheilten auf die 2. Krankheitswoche entfällt. Daraufhin fällt die Kurve gleichmäßig ab, um in der Rubrik „später" — hier sind alle die nach der 5. Krankheitswoche gesund gewordenen Tiere zusammengestellt — wieder unbedeutend anzusteigen. 6 Tiere (Summe aus mehreren nachfolgenden Wochen!) aus 51 zeigten bis dahin noch klinische Symptome. Die beiden Genesungskurven der mit je 500 (dünne gezogene Linie) bzw. 1000 I.E. (unterbrochene Linie) des gereinigten Serums gespritzten Tiere verlaufen unter sich so gut wie identisch. Die größten Zahlen der Genesenen entfallen

Tabelle 10.

Gespritzt (intramuskulär 10 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. *nativen* Serums 500 I.E.	1 ccm 500fach. *gereinigten* Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1400fach. *nativen* Serums 700 I.E.	3/4 ccm 1000fach. *gereinigten* Serums 750 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	10	10	10	10	8
Gestorben: früh	1	2	1	1	8
spät	2	2	—	3	—
Am Leben geblieben	7	6	9	6	—
Dauerschädigungen: leichte	1	2	1	2	—
schwere	—	—	2	—	—
Vollständig gesund geworden	6	4	6	4	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der					
1. Krankheitswoche	—	—	—	—	—
2. „	—	1	1	2	—
3. „	5	3	2	2	—
4. „	1	1	3	1	—
5. „	—	—	1	—	—
später	1	1	2	1	—

Tabelle 11. Kaninchenserie.

Gespritzt (intramuskulär 10 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1000fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	9	10	8
Gestorben: früh	—	—	5
spät	—	—	—
Am Leben geblieben	9	10	3
Dauerschädigungen: leicht	—	1	1
schwer	—	—	2
Völlig gesund geworden	9	9	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der			
1. Krankheitswoche	—	—	—
2. „	5	2	—
3. „	3	4	—
4. „	1	2	3
5. „	—	1	—
später	—	1	—

diesmal einerseits auf die 3. Woche, andererseits auf die Zeit nach der 5. Krankheitswoche (17 von 51 mit 500 I.E. bzw. 11 von 38 mit 1000 I.E. des gereinigten Präparates gespritzten Tieren), also eine Verzögerung der Heilung im Vergleich zu den mit gewöhnlichem Serum behandelten Tieren ist unverkennbar.

In der Tabelle 10, wo je 10 Tiere entweder je 1 ccm des gewöhnlichen 500fachen Serums (500 I.E.) bzw. ebensoviel des *gereinigten* eiweißarmen ebenfalls 500fachen Präparats, oder je 1/2 ccm des 1400fachen *nativen* Serums (700 I.E.) oder endlich je 3/4 ccm des gereinigten 1000fachen

Serums [1] (750 I.E.) erhalten haben, wiederholt sich dasselbe Verhältnis. Auch hier schneiden die gewöhnlichen Präparate zwar unbedeutend aber doch eindeutig besser ab: je 6 völlig gesund gewordene Nativserumtiere stehen den 4 mit einem der gereinigten Präparate behandelten gegenüber.

Tabelle 12. Kaninchenserie.

Gespritzt (intramuskulär $9^1/_2$ Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E	$^1/_2$ ccm 1000fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	11	11	6
Gestorben: früh	—	—	1
spät	—	—	—
Völlig gesund geworden	11	11	5
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe des			
3. Krankheitstages	2	—	—
4. „	9	9	1
5. „	—	2	—
6. „	—	—	2
7. „	—	—	—
2. Krankheitswoche	—	—	2

Die Versuche wurden weiterhin an 2 Serien mit zusammen 55 konjunktival diphtherieinfizierten Kaninchen wiederholt. Die Versuchsanordnung war mit der bei den Meerschweinchen identisch. Die Resultate sind in den Tabellen 11 und 12 zusammengefaßt. Kaninchen sind bekanntermeise bedeutend widerstandsfähiger der Diphtherie gegenüber als Meerschweinchen. Man ersieht das am besten aus dem Verhalten der unbehandelten Kontrollen. In der Serie der Tabelle 11, wo die Infektion schwerer ausgefallen war, sind 3 von 8 Kontrollen am Leben geblieben. In der Serie der Tabelle 12 mit einer leichteren Infektion überlebten sogar 5 von 6 unbehandelten Tieren, ja diese 5 wurden auch alle völlig gesund. Von den mit Serum gespritzten Kaninchen genasen daher alle, bis auf ein mit gereinigtem 1000fachen Serum gespritztes Tier der Tabelle 11, welches eine Dauerschädigung leichten Grades davongetragen hat. Untersucht man jedoch die Krankheitsdauer einzelner Tiere (in der Tabelle 11 sind Genesungstermine nach Krankheitswochen, in der Tabelle 12 nach Krankheitstagen geordnet), so sieht man auch hier, daß die mit dem gewöhnlichen 500fachen Serum behandelten etwas schneller gesund wurden als die, die das gereinigte Präparat erhalten hatten. Von den Nativserumtieren der Tabelle 11 wurden 5 bereits in der 2. Krankheitswoche gesund, gegenüber nur 2 von den anders behandelten. In der 4. Woche nach der Infektion genas das letzte Nativserumtier; die Heilung

[1] Alle diese, wie noch zahlreiche andere Präparate verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. *H. Schmidt*-Marburg. Es sei ihm dafür an dieser Stelle unser bester Dank ausgesprochen.

der mit gereinigtem Serum gespritzten Tiere zieht sich bis in die Zeit über die 5. Krankheitswoche hinaus. Ein analoges Ergebnis zeigt die Tabelle 12, nur daß, der gelinderen Infektion entsprechend, alles sich hier in viel kürzeren Zeitintervallen abspielt.

Auch bei Conjunctivaldiphtherie der Kaninchen zeigte daher das gewöhnliche 500fache Serumpräparat bei gleicher Dosierung eine bessere therapeutische Wirkung als das gereinigte 1000fache.

In all den obigen Serien sind die Injektionen intramuskulär ausgeführt. Es ist zwar anzunehmen, daß die Resorptionsgeschwindigkeit eines gereinigten nur 5% Eiweiß enthaltenen Serums bei einer intramuskulären bzw. subcutanen Verabfolgung eine größere ist, als die eines eiweißreicheren nativen Präparats. In diesem Sinne sprechen auch die letzten Untersuchungen von *Demnitz* und *Scholz* (s. auch *Walbum*). Nun glaubte jedoch *Walbum* (zit. nach *Wernicke* und *H. Schmidt*) seinerzeit feststellen zu können, daß ein verdünntes Serum bei Kaninchen langsamer resorbiert wird als ein Serum mit normalem Eiweißgehalt. Um jedenfalls auch dem Einwand begegnen zu können, das gewöhnliche Serum wirke deshalb besser, weil seine Resorptionsverhältnisse bei intramuskulärer Injektion sich günstiger gestalten als die des gereinigten, haben wir bei einer Meerschweinchenserie (Tabelle 13) mit 29 Tieren und 2 Kaninchenserien mit je 14 bzw. 26 Tieren (Tabelle 14 und 15) das Serum intravenös zugeführt. Die intravenöse Injektion wurde bei Kaninchen in die Ohrrandvene, bei Meerschweinchen in die freigelegte Oberschenkelvene ausgeführt. Die Wunde am Oberschenkel wurde durch eine Klammer geschlossen und heilte stets per primam.

Tabelle 13.

Gespritzt (*intravenös* 12—13 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	$^1/_2$ ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen[1]
Gesamtzahl der Tiere	15	14	10
Gestorben: früh	—	2	10
spät	2	—	—
Am Leben geblieben	13	12	—
Dauerschädigungen: leicht	2	—	—
schwer	7	9	—
Völlig gesund geworden	4	3	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der			
1. Krankheitswoche	—	—	—
2. „	2	2	—
3. „	6	1	—
4. „	2	2	—
5. „	2	2	—
später	1	5	—

[1] Kontrollen gemeinsam mit der Tabelle 6.

Tabelle 14. Kaninchenserie.

Gespritzt (*intravenös* 8 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1000-fach. gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	5	5	4
Gestorben: früh	—	—	1
spät	—	—	—
Völlig gesund geworden	5	5	3
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe des			
6. Krankheitstages	—	—	—
7. „	2	—	—
8. „	1	—	—
9. „	2	2	—
10. „	—	1	—
später	—	2	3

Tabelle 15. Kaninchenserie.

Gespritzt (*intravenös* 9 1/2 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach nativen Serums 500 I.E.	1/2 ccm 1000-fach gereinigten Serums 500 I.E.	Unbehandelte Kontrollen[1]
Gesamtzahl der Tiere	10	10	6
Gestorben: früh	—	—	1
spät	—	—	—
Völlig gesund geworden	10	10	5
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe des			
2. Krankheitstages	—	—	—
3. „	4	—	—
4. „	5	7	1
5. „	—	—	—
6. „	—	1	2
7. „	—	—	—
2. Krankheitswoche	1	2	2

Bei der Analyse der Ergebnisse dieser 3 Serien, ersieht man, daß auch hier die Unterschiede, mögen sie auch nur unbedeutend sein, vollkommen eindeutig zugunsten des gewöhnlichen Serums sprechen. So ist von den Meerschweinchen (Serie 13) 1 Nativserumtier mehr völlig gesund geworden (4 gegen 3), und 2 Tiere weniger blieben mit schweren Dauerschädigungen zurück (7 gegen 9). Die Schnelligkeit der Heilung der mit dem gewöhnlichen Präparat behandelten Meerschweinchen war sogar bedeutend größer als die der mit eiweißarmem Serum gespritzten. Bereits innerhalb der 3 ersten Wochen waren 8 von ihnen — gegen nur 3 der anderen — gesund. Nur 1 — gegen 5 — zeigte noch nach der 5. Woche Krankheitserscheinungen. Ein gleiches Verhalten mit dem Gesundwerden — d. h. eine etwas schnellere Genesung der Nativserumtiere — sieht man auch in den beiden Kaninchenserien (Tabelle 14 und 15).

[1] Kontrollen gemeinsam mit der Tabelle 12.

Die bessere therapeutische Wirkung des gewöhnlichen Diphtherieserums läßt sich also nicht durch seine im Vergleich zum gereinigten Präparat eventuell günstigeren Resorptionsverhältnisse erklären. Denn auch bei intravenöser Injektion hat das gewöhnliche Serum, sowohl bei Meerschweinchen- wie Kaninchenconjunctivaldiphtherie, besser abgeschnitten.

Wenn wir die obigen Ergebnisse zusammenfassen, so ist der Unterschied der Behandlungsresultate allerdings niemals durchschlagend. Das durfte auch nicht erwartet werden — handelt es sich doch überall um hohe Antitoxindosen hochwertiger Serumpräparate. Der Prozentsatz der völlig gesund gewordenen Tiere ist aber in jeder der Serien unter den mit einem gewöhnlichen Präparat behandelten stets etwas höher, der mit schweren Dauerschädigungen gebliebenen entsprechend kleiner; auch geht die Abheilung des lokalen Prozesses bei Nativserumtieren schneller vor sich.

Diese Unterschiede zugunsten des gewöhnlichen Serums sind in allen Serien trotz des verschiedenen Tiermaterials, den verschiedenen Serumpräparaten und verschiedenen Zeiten der Serienansetzung bei Meerschweinchen wie bei Kaninchen, unabhängig davon, ob das Serum intramuskulär oder intravenös verabreicht wurde, so eindeutig und konstant, daß man nicht umhin kann den Schluß zu ziehen: *das gereinigte, eiweißarme Diphtherieserum steht in seiner therapeutischen Wirksamkeit auf die Conjunctivaldiphtherie des Meerschweinchens und Kaninchens dem gewöhnlichen Serum etwas nach.* Dies Verhältnis zu ungunsten des gereinigten Serums bleibt auch dann bestehen, wenn man die gespritzten Serummengen der beiden Präparate (je 1 ccm) angleicht und auf diese Weise das Doppelte an I.E. in Form des gereinigten 1000fachen Serums spritzt.

Bis dahin haben wir ein nicht konzentriertes, eiweißarmes, gereinigtes Serum in seiner therapeutischen Wirkung mit der des gewöhnlichen Präparates verglichen. In weiteren Tabellen sind nun die entsprechenden Ergebnisse mit einem gereinigten und konzentrierten Präparat zusammengestellt (Tabelle 16). Als konzentrierte Präparate haben wir das uns liebenswürdigerweise von Herrn Prof. *Madsen*-Kopenhagen zur Verfügung gestellte 5400fache Serum des Dänischen Staatlichen Seruminstituts von einem Eiweißgehalt von 22,8% (Tabelle 16) verwendet. Aus den allerdings kleinen Zahlen der Tabelle 16 ersieht man, daß soweit das konzentrierte Serum in ungefähr gleicher Dosierung (540 I.E.) wie das gewöhnliche (500 I.E.) verabfolgt wurde, seine therapeutische Wirkung ebenfalls in jeder Beziehung etwas hinter der des gewöhnlichen Präparates zurückblieb. Die Zahl der völlig gesund gewordenen war unter den mit dem konzentrierten Serum behandelten Tieren kleiner (4 gegen 6), die Zahl der mit Dauerschädigungen behafteten größer (2 gegen 0), ihre

Genesung geschah langsamer (2 gegen 4 in der 2. Krankheitswoche; 2 gegen 0 wurden erst nach der 5. Krankheitswoche gesund).

Tabelle 16.

Gespritzt (intramuskulär 8 Std. nach der Infektion)	1 ccm 500fach. nativen Serums 500 I.E.[1]	$^1/_{10}$ ccm 5400fach. konzentrierten Serums 540 I.E.	1 ccm 5400fach konzentrierten Serums 5400 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	6	6	6	4
Gestorben: früh	—	—	—	4
spät	—	—	—	—
Am Leben geblieben	6	6	6	—
Dauerschädigungen: leichte .	—	1	—	—
schwere	—	1	—	—
Völlig gesund geworden . .	6	4	6	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der				
1. Krankheitswoche	—	—	1	—
2. „	4	2	4	—
3. „	—	2	1	—
4. „	1	—	—	—
5. „	1	—	—	—
später	—	2	—	—

Die Tiere der Tabelle 16, die einen ganzen Kubikzentimeter mit 5400 I.E. des konzentrierten Serums erhalten haben, wurden allerdings noch schneller gesund als die Nativserumtiere. Daß eine etwa 11fache (5400 I.E. gegen 500 I.E.) Dosis des Antitoxins auch in Form des gereinigten Serums besser wirkt, darf kaum überraschen, wenn man den

Tabelle 17.

Gespritzt (intramuskulär $10^1/_2$ Std. nach der Infektion)	4 ccm 500fach. nativen Serums 2000 I.E	$^2/_3$ ccm 3000fachen Serums 2000 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	17	20	7
Gestorben: früh	—	2	7
spät	—	—	—
Am Leben geblieben	17	18	—
Dauerschädigungen: leichte	7	7	—
schwere	4	5	—
Völlig gesund geworden	6	6	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der			
1. Krankheitswoche	—	—	—
2. „	5	4	—
3. „	9	8	—
4. „	3	5	—
später	—	1	—

[1] Die Nativserumtiere und Kontrollen hat diese Tabelle mit Tabelle 1 gemeinsam.

Umstand berücksichtigt, daß mit 500 I.E. auch eines nativen Präparats die optimale therapeutische Dosis für ein Meerschweinchen höchstwahrscheinlich noch nicht erreicht ist; so können die Resultate durch ein entsprechendes Mehr an I.E., auch in Form eines gereinigten Präparats, verbessert werden. Denn immerhin bleibt das Antitoxin bei Diphtherie das ausschlaggebende Heilprinzip und die an sich nur unbedeutende bessere Wirksamkeit des nativen Präparats wird bei diesem Unterschied in der Dosierung durch größere Mengen der I.E., in Form des konzentrierten Serums verabreicht, verdeckt.

Nun haben die Tiere der Tabelle 17 und 18 das native wie das konzentrierte Serum in gleich hoch bemessenen Dosen von je 2000 I.E. bekommen.

Tabelle 18.

Gespritzt (intramuskulär 10 Std. nach der Infektion)	4 ccm 500fach. nativen Serums 2000 I.E.	$^1/_2$ ccm 4000fach. konzentrierten Serums 2000 I.E.	Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere	20	20	10
Gestorben: früh	2	6	6
spät	3	1	1
Am Leben geblieben	15	13	3
Dauerschädigungen: leichte	1	1	—
schwere	1	—	1
Völlig gesund geworden	13	12	2
Krankheitserscheinungen, abgeklungen in der			
1. Krankheitswoche	9	11	1
2. „	—	—	—
3. „	3	1	—
4. „	3	1	1
später	—	—	1

In der Tabelle 17 erhielten 17 Tiere je 4 ccm (2000 I.E.) des gewöhnlichen Serumpräparates, 20 weitere je $^2/_3$ ccm (2000 I.E.) eines 3000fachen konzentrierten Präparates der Behringwerke (Nr. 1474), von einem Eiweißgehalt von 18,1%. Aus den Zahlen der Tabelle ist ersichtlich, daß diesmal auch bei hohen aber gleichen Dosen das konzentrierte Serum in seiner therapeutischen Wirkung im Vergleich zu dem gewöhnlichen Serum etwas zurückblieb (2 bzw. keine Frühtodesfälle, 5 — von den 17 — bzw. 4 — von den 20 — schwere Schädigungen, auch schnellere Genesung von den mit den nativen Präparaten behandelten Tieren). 7 Kontrollen erlagen sämtlich dem Frühtod. Analoge Verhältnisse zeigen die Zahlen der Tabelle 18, wo 20 Tiere je 4 ccm (2000 I.E.) des gewöhnlichen und 20 weitere je 0,5 ccm des 4000 konz. Präparats des Dänischen Staatlichen Seruminstituts (17,4% Eiweißgehalt) erhalten haben. Auch hier schneidet das native Präparat etwas besser ab (15 bzw. 13 am Leben gebliebene, 13 bzw. 12 völlig gesund gewordene). Von 10 Kontrolltieren starben 7 und nur 2 sind völlig gesund geworden.

Wir ziehen daher den Schluß, daß auch die eiweißreichen konzentrierten Seren in ihrer therapeutischen Wirksamkeit auf die Conjunctivaldiphtherie des Meerschweinchens hinter dem nativen Präparat etwas zurückbleiben.

Es sei noch die Frage berührt, warum die antitoxinreicheren, in gleichen, ja zum Teil sogar höheren Dosen mit dem nativen Serum angewendeten gereinigten bzw. konzentrierten Seren therapeutisch weniger wirksam sind als das native Präparat. Die nächstliegende Annahme wäre, diesen Unterschied auf den Ausfall der unspezifischen Wirkung von den beim gereinigten Serum verloren gehenden Eiweißstoffen zurückzuführen. Nun haben wir in der II. Mitteilung [1] zeigen können, daß die therapeutische Wirksamkeit des Diphtherieserums höchstwahrscheinlich nur auf seinem Antitoxingehalt beruht (s. dazu auch *Kleinschmidt*). Bereits geringe Mengen des Antitoxins bis $^1/_{50}$ ja $^1/_{100}$ I.E. genügen, um bei einem etwa 300 g schweren Meerschweinchen dem tödlichen Ausgang einer Conjunctivaldiphtherie vorzubeugen. Es war dabei gleichgültig, ob diese Antitoxinmengen in Form eines entsprechenden Serums bzw. als Verdünnungen eines 500fachen nativen Präparats in physiologischer Kochsalzlösung, also praktisch proteinfrei zur Anwendung kamen. Eine unspezifische Proteinwirkung des tatsächlich antitoxinfreien Serums konnte demgegenüber niemals nachgewiesen werden. Auch aus den Zahlen von den in dieser Arbeit vorliegenden Tierserien ist zu ersehen, daß, wie es bereits oben S. 570 hervorgehoben wurde, auch die Verdoppelung der Dosis des gereinigten Serums von $^1/_2$ ccm auf 1 ganzen die Resultate nicht verbessern konnte, dessenungeachtet, daß dadurch auch die jeweils verabreichten Proteinmengen entsprechend vermehrt wurden. Ja die mit je 1000 I.E. (1 ccm) des gereinigten Serums behandelten Tiere haben sogar noch schlechter abgeschnitten als die entsprechend mit je $^1/_2$ ccm gespritzten. In der Tabelle 10 verhalten sich die mit je 1 ccm des 500fachen nativen Serums gespritzten Tiere mit denen, die nur je $^1/_2$ ccm des 1400fachen ebenfalls nativen Serums erhalten haben, ungefähr gleich, obwohl die letzteren naturgemäß nur halb soviel an Eiweiß zugeführt bekommen haben. Auch die Zahlen der Tabelle 19 und 20 wo die Auffüllung des 1000fachen gereinigten bzw. 3000fachen konzentrierten Serums mit 1 bzw. 3 ccm eines praktisch antitoxinfreien (unter $^1/_{100}$ I.E. i ccm) normalen im Besitze seines ganzen Proteins befindlichen Pferdeserums keine Besserung (zum Teil eher eine Verschlechterung) der Resultate erzielen konnte, sprechen nicht im Sinne, daß die etwas schwächere therapeutische Wirksamkeit des gereinigten bzw. konzentrierten Serums durch den Wegfall einer unspezifischen Proteinwirkung erklärt werden kann.

Auf Grund dieser Tatsachen und Erwägungen glauben wir die Auffassung, daß das native Serum seine, wenn auch geringe therapeutische Überlegenheit über das gereinigte konzentrierte Serum dem Mehr an unspezifischer Proteinwirkung verdanke, ablehnen zu müssen. Vielmehr muß die Ursache der relativen Minderwertigkeit der gereinigten und konzentrierten

[1] Z. Kinderheilk. (1935).

Tabelle 19.

Gespritzt (intramuskulär $10^1/_2$ Std. nach der Infektion)	1 ccm 1000fach. nativen Serums 1000 I.E.	1 ccm 1000fach. nativen Serums (1000 I.E.) + 3 ccm normalen Pferdeserums	$^1/_6$ ccm 3000fach. nativen Serums 500 I.E.	$^1/_6$ ccm 3000fach. nativen Serums (500 I.E.) + 1 ccm normalen Pferdeserum	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	10	10	20	23	6
Gestorben: früh	1	2	2	1	6
spät	—	1	—	—	—
Am Leben geblieben	9	7	18	22	—
Dauerschädigungen: leichte .	3	3	5	10	—
schwere	2	3	7	7	—
Völlig gesund geblieben . .	4	1	6	5	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der					
1. Krankheitswoche	2	—	—	—	—
2. „	2	1	4	5	—
3. „	2	2	4	8	—
4. „	1	3	9	8	—
später	2	1	1	1	—

Tabelle 20.

Gespritzt (intramuskulär 10 Std. nach der Infektion)	$^2/_{10}$ ccm 3000fach. konzentrierten Serums 600 I.E.	$^2/_{10}$ ccm 3000fach. konzentrierten Serums 600 I.E. + 1 ccm normalen Pferdeserums	$^1/_2$ ccm 1000fach. gereinigten Serums 500 I.E.	$^1/_2$ ccm 1000fach. gereinigten Serums (500 I.E.) + 3 ccm normalen Pferdeserums	1 ccm normales Pferdeserum
Gesamtzahl der Tiere . . .	9	8	9	9	5
Gestorben: früh	2	1	1	—	4
spät	—	1	2	—	—
Am Leben geblieben	7	6	6	9	1
Dauerschädigungen: leichte .	1	2	—	3	—
schwere	2	—	1	2	1
Völlig gesund geworden . .	4	4	5	4	—
Krankheitserscheinungen, abgeklungen im Laufe der					
1. Krankheitswoche	—	—	—	—	—
2. „	2	2	3	1	—
3. „	2	1	1	1	—
4. „	—	—	1	1	—
später	3	3	1	6	—

Präparate höchstwahrscheinlich in einer Schädigung des spezifischen Antikörpermechanismus selbst durch den Reinigungsprozeß gesucht werden.

Ob wir dabei die Existenz eines bei den üblichen Auswertungsmethoden uns noch nicht greifbaren mit dem Antitoxin nicht identischen Antikörpers, das der Reinigung zum Opfer fällt, annehmen sollen, oder die Sache sich so verhält, daß dem Antitoxin außer den im Toxin-Antitoxinversuch auswertbaren Eigenschaften noch andere von unserer Methodik nicht erfaßbaren zukommen, die durch den Reinigungsprozeß nachteilig

beeinflußt werden, darauf können wir zur Zeit keine befriedigende Antwort geben. Es sei nur hingewiesen, daß eine Reihe von französischen Autoren *(Roux, Danysz, Momont, Martin, Marfan, Cruveilhier, Grenet* und *Delaure, Abt)* die Erfahrung gemacht haben, daß antitoxinärmere Seren im Tierversuch zuweilen einen höheren prophylaktischen wie therapeutischen Wert besitzen [1] (s. auch *F. Hamburger* und *Spronck* und *W. Hamburger)*. Sie haben daher von Anfang an den Standpunkt vertreten, daß die therapeutische Serumwirkung nicht nur vom Antitoxingehalt allein abhängig ist. Sie diskutieren über das eventuelle Vorhandensein antibakterieller Stoffe (s. auch *v. Szôntagh,* auch *Chiari* und *Silberstein*), eine Auffassung, die übrigens noch nie experimentell wahrscheinlich gemacht werden konnte (s. *Pernice,* auch *Ohkubo)*. *H. Schmidt* weist neuerdings [2] auf die Möglichkeit hin, daß bei der Reinigung dem Serum etwas therapeutisch Wertvolles — es könnten z. B. hormonartige Stoffe sein — verloren geht. *Gabritschewsky* (zum Teil nach *Abt*), *Bandi, Menabuoni* (zit. nach *Ohkubo*), *Sauerbeck, Ohkubo* u. a. m. wiesen seinerzeit darauf hin, daß dem antitoxischen Serum im Gegensatz zu dem normalen eine kräftige opsonische Wirkung zukomme. *Pernice* schreibt diese Wirkung den von dem Antitoxin verschiedenen Tropinen zu. *Becker* konnte allerdings nachweisen, daß die im Diphtherieheilserum wachsenden toxischen Diphtheriestäbchen ihre Toxizität als auch ihr Toxinbildungsvermögen verlieren; und daß avirulente Diphtheriekeime leichter phagocytiert werden, hat *Ransom* gezeigt. Diese Tatsache würde die Annahme der von dem Antitoxin unabhängigen Tropine überflüssig machen.

Nun hat *R. Kraus* eine Deutung vorgeschlagen, die eine eventuelle Inkongruenz zwischen der Zahl der I.E. und der therapeutischen wie prophylaktischen Wirksamkeit der Seren auf der Basis der Toxin-Antitoxinhypothese erklären könnte. Auch er mit seinen Mitarbeitern *(Doerr, Schwoner, Bächer, Rocha-Bothelo* u. a. m., s. auch *Barikin)* konnte den Nachweis erbringen, daß der Vitrowert eines Antitoxins keineswegs mit seinem Heilwert übereinzustimmen brauche. Bei Immunisierung des serumliefernden Pferdes erscheint oft zuerst das in vitro neutralisierende Vermögen des Serums, welches von uns als ein entsprechender Antitoxingehalt vermerkt wird, allein, ohne entsprechende heilende Eigenschaften im Tierversuch bei getrennten Gift- und Antitoxinverabreichung aufzuweisen. Erst in einer späteren Immunisierungsperiode gewinnt dieses Serum auch heilende Eigenschaften, ohne dabei seinen Vitrowert zu

[1] *Cruveilhier* (s. auch *Roux*) konnte z. B. nachweisen, daß ein 300faches Pferdeserum, das aus einer späteren Blutentnahme stammte, sich im Merrschweinchenversuch prophylaktisch wie therapeutisch wirksamer erwies, als das aus einer früheren Blutentnahme von demselben Pferde stammende 500fache. Nach *Cruveilhier* «tout en perdant des unités antitoxiques» erwirbt das später gewonnene Serum «...d'autres propriétés qui se manifestent par une action thérapeutique plus efficace..» (S. 254).

[2] *Schmidt, H.:* Dtsch. Ges. Kinderheilk. Braunschweig 1934.

verändern. Seiner Erfahrung nach bleibt manches auch native hochwertige (300—600fache) Diphtherieserum in seiner Heilwirkung hinter dem weniger antitoxinreichen (100—150fachen) zurück. *Kraus* kommt auf Grund seiner ausgedehnten Versuche mit verschiedenen Giften (Vibrio-Antitoxine, *Schiga-Kruse* Antidysenterieserum, Diphtherieserum, Schlangenseren u. a. m.) zu der Auffassung, daß der therapeutische Wert eines Serums neben seinem Antitoxingehalt in erster Linie durch seine Reaktionsgeschwindigkeit mit dem jeweiligen Gift, also durch *seine Avidität*, bestimmt wird. Es erscheint tatsächlich äußerst einleuchtend, daß ein Antitoxin, um einen ausreichenden Heilerfolg zu sichern, das Gift schneller binden muß, als das giftempfängliche Gewebe des befallenen Organismus. Die Avidität ist nach *Kraus* eine Eigenschaft, die dem Antitoxin selbst zukommt. *Madsen* und *S. Schmidt* haben in ihren Neutralisationsversuchen am Kaninchen nachweisen können, daß die Neutralisationsgeschwindigkeit von dem I.E.-Gehalt des Serums unabhängig ist. Auch sie haben daher die Bedeutung der Avidität anerkannt (s. demgegenüber völlige Ablehnung bei *Kolle, Joseph* und *Schloßberger*).

Weitere Nachprüfungen sind erforderlich, um Klärung in die Frage zu bringen, ob die in unseren obigen Versuchen dargestellte, etwas schwächere therapeutische Wirksamkeit des gereinigten Serums auf eine eventuelle Schädigung der Avidität seines Antitoxins durch den Reinigungsprozeß zurückgeführt werden kann. Wir geben zu, daß eine solche Annahme unsere in dieser Mitteilung niedergelegten Erfahrungen sehr einfach erklären würde.

Andererseits sei darauf hingewiesen, daß auch eine Reihe anderer Erklärungen vorgeschlagen wurde. So weist *Téchouéyeres* auf die Möglichkeit hin, daß ein Serum in Analogie mit dem konzentrierten Alkohol an der Zellgrenze eine Fällung zustande bringt, die dem Antitoxin den Weg in das Zellinnere verschließen soll. *Szirmai* vermutet auch, daß das native Serum über ein besseres Eindringungsvermögen zu dem „durch die Zellen noch lose gebundenen Toxin..." verfügt. *H. Schmidt* [1] weist auf die Tatsache hin, daß ein Teil des Antitoxins an Euglobuline des Serums gebunden ist; dieser Teil der mit dem Pseudoglobulin-Antitoxin nicht identisch zu sein braucht, und möglicherweise z. B. eine größere Affinität zum Toxin besitzt, geht bei der Serumreinigung verloren.

Was die konzentrierten, proteinreichen Präparate im besonderen angeht, so hört ihre Existenzberechtigung mit dem Moment auf, wo wir auf die von manchen Autoren propagierten Riesendosen des Serums endgültig verzichten. Es ist zweifellos von Vorteil, eine Dosis von 500000 I.E. in etwa 100 ccm eines 5000fachen Serums statt 1 Liter eines 500fachen Serums verabreichen zu können; bei unserer Dosierung jedoch, wo wir, in Übereinstimmung mit den meisten Klinikern, als Höchstdosis pro Fall bei schwersten Diphtherieformen 20—25000 I.E. (vielleicht 50000 I.E.) als annehmbar betrachten, ja auf Grund unserer letzten

[1] Dtsch. Ges. Kinderheilk. Braunschweig 1934.

Erfahrungen im Tierexperiment überhaupt zur weiteren Verringerung der gebräuchlichen Serumdosen tendieren (s. Mitteilung II), spielt die Serummenge sogar bei intravenöser bzw. intralumbaler Injektion nur eine nebensächliche Rolle. Auch haben die Untersuchungen von *Hetsch* und *Bieling* mit Tetanusantitoxin, *Demnitz* und *Scholz* mit Diphtherieserum u. a. m. gezeigt, daß bei intramuskulärer bzw. subcutaner Zufuhr mit nativem Serum sowohl eine höhere Konzentration der Antitoxine im Blut erzielt, als auch das Maximum der Wirkung rascher erreicht wird. Der hohe Eiweißgehalt macht konzentrierte Seren schlecht resorbierbar. Wir konnten selbst die Erfahrung mehrfach machen, daß hochwertige, eine sehr hohe Auslöschfähigkeit aufweisende, konzentrierte dickflüssige Scharlachseren amerikanischen Ursprungs bei intramuskulärer Verabreichung nur eine sehr ungenügende therapeutische Wirkung entfalteten.

Schlußfolgerungen.

An Hand von Meerschweinchen- und Kaninchenconjunctivaldiphtherie konnte nachgewiesen werden, daß die therapeutische Wirkung des nativen 500fachen Diphtherieserums eine etwas bessere ist, als die von entsprechenden bzw. zum Teil sogar doppelten Dosen der gereinigten bzw. konzentrierten Präparate. Die Zahl der völlig gesund gewordenen war unter den Nativserumtieren eine größere, die Zahl der mit schweren Dauerschädigungen davongekommenen eine kleinere, die Heilung der krankhaften, lokalen Prozesse eine schnellere. Die Art der Serumverabreichung, ob intramuskulär, ob intravenös, war dabei ohne Bedeutung.

Auf Grund der Erfahrungen, über die wir in der Mitteilung II berichtet haben, als auch der Tatsache, daß bei der Auffüllung eines gereinigten bzw. konzentrierten Serums mit einem normalen Pferdeserum seine therapeutische Wirksamkeit keineswegs aufgebessert wird, wird die Vermutung — die schlechtere Wirksamkeit des gereinigten Serums beruhe auf einer Verringerung seiner unspezifischen Wirkung infolge des Verlustes eines Teils seines Eiweißes — abgewiesen. Vielmehr schädigt der Prozeß der Reinigung höchstwahrscheinlich den spezifischen Antikörperkomplex des Serums. Die Frage, ob dabei das Antitoxin in seinen für uns nicht meßbaren Eigenschaften (etwa seiner Avidität) geschädigt wird, oder die Existenz noch eines weiteren für unsere Auswertungsmethoden zur Zeit ebenfalls nicht erfaßbaren Antikörpers, das dabei eine Einbuße leidet, angenommen werden muß, bleibt offen, wenn auch das erstere uns wahrscheinlicher erscheint.

Literatur.

Abt: Bull. Pasteur **20**, 305, 353 (1922). — *Bächer, St.:* Konzentration und Reindarstellung der Antikörper. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von *Kolle, Kraus* und *Uhlenhuth*, Bd. 2 1, 203. — *Bächer* u. *Kraus:* Zbl. Bakter. **110**, 142 (1929). — *Bahl:* Münch. med. Wschr. **1935**, 658. — *Bandi:* Zbl. Bakter. I Orig. **33**, 535 (1903); **60**, 251 (1911). — *Barikin:* Z. Immun.forsch. **15**, 329 (1912). —

Becker: Z. Immun.forsch. **52**, 402 (1927). — *Belfanti:* Zbl. Bakter. **47**, 248 (1908). — *Cruveilhier:* Ann. Inst. Pasteur **19**, 249 (1905). — C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 110 (1911). — *Demnitz* u. *Scholz:* Klin. Wschr. **1932 I**, 588. — *Grenet:* Diphthérie. Traité de méd. des enfants. v. *Nobécourt* et *Babonneix*, Bd. 2, S. 250. Paris 1934. — *Hamburger, F.:* Wien. klin. Wschr. **1916 I**, 37. — *Hetsch* u. *Bieling:* Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **1928**, H. 21, 230. — *Hoen* u. *Tschertkow:* Z. Hyg. **109**, 375 (1929). — *Husler:* Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1247. — *Jakobssohn:* Mschr. Kinderheilk. **46**, 331 (1930). — *Kleinschmidt:* Jb. Kinderheilk. **86**, 263, (1917). — Münch. med. Wschr. **1935 I**, 1143. — *Kolle, Joseph* u. *Schloßberger:* Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. **1919**, H. 8, 16. — *Kraus, R.:* Wien. klin. Wschr. **1908 I**, 1005. — Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 687. — Klin. Wschr. **1922 II**, 1719. — Serumtherapie der Vergiftungen durch tierische Gifte (Schlangen, Skorpione, Spinnen). Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle, Kraus* und *Uhlenhuth*, Bd. 3 1, 1 (1930). — *Kraus, R.* u. *Baecher:* Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 1081. — Z. Immun.forsch. **31**, 85 (1921). — *Kraus, R.* u. *Doerr:* Z. Hyg. **55**, 1 (1906). — *Kraus, R.* u. *Rocha Bothelo:* Münch. med. Wschr. **1923 I**, 354. *Kraus, R.* u. *Schwoner:* Z. Immun.forsch. **2**, 723 (1909). — *Kraus, R.* u. *Sordelli:* Z. Immun.forsch. **31**, 107 (1921). — *Madsen:* Z. Hyg. **24**, 425 (1897). — *Madsen* u. *S. Schmidt:* Ann. Inst. Pasteur **40**, 300 (1926). — C. r. Soc. Biol. Paris **1930**, 274. — *Makarowa-Tarassewitsch* u. *Lewkowitsch:* Z. Immun.forsch. **78**, 429 (1933). — *Marquézy:* Acad. de méd. **1931**, 701. — *Martin:* C. r. Soc. de biol. **1903**, 624. — *Marx:* Z. Hyg. **38**, 372 (1901). — *Ohkubo:* Z. Immun.forsch. **4**, 1 (1910). — *Park* u. *Throne:* Amer. J. med. Sci. **132**, 686 (1906). — *Pernice, W.:* Inaug.-Diss. Marburg 1933. — *Ratnoff:* Klin. Wschr. **1923 I**, 440. — *Roux:* 13. Internat. Kongr. Hyg. Paris u. Brüssel 1903, Bd. 2, Deuxième question. — *Sauerbeck:* Z. Immun.forsch. **3**, 731 (1909). — *Schmidt, H.:* Medizin u. Chemie (Abh. med.-chem. Forsch.inst. I.G.F.A.) **2** (1934). — *Spronck* u. *Hamburger.* Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 332. — *Szirmai:* Arch. Kinderheilk. **94**, 45 (1931). — *v. Szontagh:* Jb. Kinderheilk. **68**, 281 (1908). — *Techouèyeres:* Presse méd. **1928**, 918. — *Walbum:* Z. Immun.forsch. **12**, 546 (1912). *Weichsel:* Zbl. Bakter. I Orig. **122**, 419 (1931). — *Zoeller* u. *Manoussakis:* C. r. Soc. Biol. Paris **1924**, 24. Mai.

Nachtrag

mit technischer Assistenz von Frl. **Johanna Piper**[1].

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Heidelberg.
Direktor: Prof. Dr. *Rodenwaldt.*)

(Eingegangen am 25. Februar 1938.)

In Anbetracht der Folgerungen für die Praxis der Serumtherapie, die aus den obigen Ergebnissen gezogen werden können, regte die wissenschaftliche Leitung der *Behring*-Werke in Marburg ihre nochmalige Überprüfung an. Diesmal wurde, ebenfalls an der konjunktivalen Diphtherie von Meerschweinchen, die therapeutische Wirksamkeit von den drei folgenden, von den *Behring*-Werken hergestellten Seren vergleichend geprüft:

[1] Die technische Hilfe als auch das gesamte Material für diese Nachprüfung war uns in dankenswerter Weise von den *Behring*-Werken gestellt. Die Fertigstellung der Mitteilung hat sich durch eine längere Reise des Verf. nach Kamerun im Jahre 1936 verzögert.

1. Ein natives 600faches Serum frisch vom Pferde, also in einem Zustand, wie ein Serum nie in den Handel gelangt, wo nur gelagerte und gealterte Seren zur Verwendung kommen; Eiweißgehalt: 7,7%.

2. Das gleiche gleichzeitig und von demselben Pferde erhaltene Serum, das durch vorherige entsprechende Bearbeitung künstlich gealtert wurde; dies Serum entsprach somit dem sog. „nativen" (s. Fußnote S. 559), also weder konzentrierten noch gereinigten Handelsserum; ebenfalls 600fach; Eiweißgehalt: 7,7%.

3. Das gleiche 600fache Serum gereinigt, mit einem Eiweißgehalt von 4,94%.

Der Versuch umfaßte 113 Meerschweinchen von einem Gewicht von etwa 200—250 g. Die Resultate sind aus der Tabelle 21 ersichtlich.

Tabelle 21.

Gespritzt (intramuskulär) 9 Std. nach der Infektion	1 ccm, 600f. nativen Serums (7,7% Eiweißgehalt) 600 I.E.	1 ccm, 600f. künstlich gealterten Serums (7,7% Eiweißgehalt) 600 I.E.	1 ccm, 600f. gereinigten Serums (4,94% Eiweißgehalt) 600 I.E.	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl der Tiere . . .	30	30	27	26
Gestorben: früh	—	2	—	16
spät	—	1[1]	2[1]	—
Am Leben geblieben	30	27	25	10
Dauerschädigungen: leichte .	1	2	2	—
schwere	3	3	(2)[2]	7
Völlig gesund geworden . .	26	22	23	3
Krankheitserscheinungen abgeklungen im Laufe der				
1. Krankheitswoche . . .	8	5	3	3
2. „ . . .	11	15	17	—
3. „ . . .	5	2	3	—
4. „ . . .	3	2	2	—
5. „ . . .	2	1	—	1
Später	1	2	—	6
Rezidive aufgetreten in der				
3. Krankheitswoche . . .			6	
4. „ . . .		1	2	
5. „ . . .	1		1	1
6. „ . . .	2			
7. „ . . .				
8. „		1		

26 Tiere blieben nach der stattgehabten Infektion als Kontrollen unbehandelt. 16 davon kamen im Laufe der ersten Krankheitstage an akuter Diphtherieintoxikation ad exitum. Von den 10 am Leben gebliebenen trugen 7 schwere Dauerschädigungen davon. Zweimal 30

[1] In einem Fall wurde das Herz histologisch untersucht. Es hat sich dabei eine Myokarditis ergeben.

[2] Es handelt sich um dieselben Tiere, die unter spät gestorbenen verzeichnet sind.

und 27 Tiere (also drei Gruppen) erhielten 9 Stunden nach der Infektion jeweils 1 ccm (600 I.E.) der drei obenerwähnten Seren intramuskulär. Die Endresultate sind bei Anwendung des frischen nativen Präparats (Fehlen der Toten) vielleicht etwas besser ausgefallen als bei Anwendung der beiden anderen Muster.

Ein wirklich überzeugender Unterschied in der Wirkung der drei Präparate läßt sich jedoch nicht feststellen. Es trat dagegen ähnlich wie in allen unseren früheren diesbezüglichen Versuchen ein Unterschied in der Schnelligkeit der endgültigen Genesung der Tiere auf. Von den 19 mit frischem Präparat behandelten und innerhalb der 2 ersten Krankheitswochen genesenen Tieren genasen 8 in der ersten Krankheitswoche; von den jeweils 20 mit dem „gealterten" bzw. „gereinigten" Serum behandelten und ebenfalls im Laufe der 2 ersten Krankheitswochen genesenen Tieren je 5 bzw. 3. Weiterhin traten in diesem Versuch bei den Tieren relativ zahlreiche Rezidive auf. Auch sonst kommt es vor, daß hin und wieder bei vereinzelten bereits gesund gewordenen Versuchstieren der Krankheitsprozeß wieder aufflackert[1]. Diesmal traten die Rezidive gehäuft auf. Um Neuinfektionen ausgehend von den noch kranken Tieren konnte es sich kaum handeln, da die Genesenen von den Kranken stets sofort isoliert wurden. Bei 6 Rezidivisten (in der 3. bis 6. Krankheitswoche) wurde abgeimpft und in allen 6 Fällen *Löffler*sche Stäbchen gefunden. Zwei von diesen Kulturen wurden auf ihre Meerschweinchenpathogenität geprüft, beide Male mit positivem Erfolg. Nun traten aber nach Behandlung mit dem eiweißarmen Serum viel häufiger Rezidive auf als nach Behandlung mit den beiden eiweißreichen Seren (9 gegen 3, bzw. 2).

Auch traten sechs davon bereits in der 3. und zwei in der 4. Krankheitswoche auf. Die ersten Rezidive nach den beiden anderen Seren entfielen auf die 5. Krankheitswoche. Der durch das gereinigte Serum verliehene Schutz scheint somit von geringerer Dauer zu sein, als der durch die beiden eiweißreichen Seren erzielte.

Gleich unseren früheren Ergebnissen scheinen auch die Resultate dieser Versuchsserie, in der die Tiere mit drei verschieden vorbehandelten Mustern eines und desselben von gleichem Pferde gleichzeitig entnommenen Serums gespritzt wurden, eine etwas weniger sichere kurative Wirkung des gereinigten eiweißarmen Serums im Vergleich zu den Präparaten mit normalen Eiweißgehalt zu zeigen.

Da in diesem Versuch drei an sich hochwertige Präparate in Vergleich gestellt worden sind, so war auch diesmal ein nur angedeuteter — eindrucksmäßiger Unterschied zu erwarten. Um trotzdem eine statistische Auswertung unseres Materials zu ermöglichen, sind zunächst die mittleren Fehler für die Zahlen der schweren Dauerschädigungen und der völlig gesund gewordenen Tiere der Tabelle 7 (S. 565) errechnet

[1] Diphtherierezidive innerhalb der Rekonvaleszenz sind auch in der Klinik der menschlichen Diphtherie, allerdings als eine recht seltene Erscheinung, bekannt.

Tabelle 22 (vgl. Tabelle 7).

Gespritzt	Natives Serum	Gereinigtes Serum	Differenz
Gesamtzahl	79	81	
Schwere Dauerschädigungen .	17,7 ± 4,3%	34,6 ± 5,3%	16,9 ± 6,7%
Völlig gesund geworden . . .	59,5 ± 5,5%	39,5 ± 5,4%	20,0 ± 7,8%

worden. Aus den Zahlen der Tabelle 22 läßt sich ableiten, daß bei den schweren Dauerschädigungen die Prozentzahlen-Differenz (16,9%) 2,5mal so groß ist als ihr mittlerer Fehler; bei der Zahl der völlig gesund gewordenen Tiere (20,0%) 2,6mal so groß. Einmal liegt also eine Wahrscheinlichkeit von 98,8%, das andere Mal eine von 99% vor. Das spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für eine Realität des Unterschiedes zwischen diesen Zahlen.

In der Tabelle 23 sind die Zahlen aus allen unseren untereinander vergleichbaren Meerschweinchenserien zusammengezogen. Zwar handelte

Tabelle 23 (zusammengezogen aus Serien 1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 16 und 21).

Gespritzt	Natives Serum	Gereinigtes Serum	Differenz	Unbehandelte Kontrollen
Gesamtzahl . . .	169	177		78
Gestorben	15	21		68
Schwere Dauerschädigungen .	25 (14,8 ± 2,7%)	45 (25,4 ± 3,3%)	10,6 ± 4,3%	7
Völlig gesund geworden	114 (67,5 ± 3,6%)	91 (51,4 ± 3,8%)	16,1 ± 5,2%	3

es sich um verschiedene Versuchsserien, die zu verschiedenen Jahreszeiten mit verschiedenen Diphtheriebazillenstämmen infiziert wurden. In allen Serien zeigte sich jedoch, wie das bereits mehrfach erwähnt wurde, eine gewisse, wenn auch unbedeutende therapeutische Überlegenheit des nativen Serums. Dieses gleichmäßige Verhalten des Tiermaterials in allen Serien erlaubte, die Zahlen der einzelnen Serien zusammenzuziehen, ähnlich wie man es bei einer Auswertung der therapeutischen Wirksamkeit eines Mittels in der Behandlung des kranken Menschen auch tut. So konnte ein für statistische Berechnungen erfaßbares Material erhalten werden. Die mit 1000 I.E. des gereinigten Serums behandelten Tiere sind den mit 500 I.E. dieses Serums behandelten gleichgestellt. Die mit beiden nativen Präparaten behandelten Tiere der letzten Serie (s. Tabelle 21) sind unter die anderen mit nativen Seren behandelten Tiere eingereiht. Auch hier ergaben sich Differenzen der Prozentzahlen (10,6% bzw. 16,1%) jeweils 2,6 (Wahrscheinlichkeit 99%) bzw. 3,1mal (Sicherheit) so groß als ihr mittlerer Fehler. So besteht auch diesmal zwischen den Zahlen der Tiere mit schweren Dauerschädigungen höchstwahrscheinlich, zwischen den Zahlen der vollständig gesund gewordenen Tiere sogar sicher ein realer Unterschied.

Die statistische Auswertung der Resultate unserer Versuche, die Konjunktivaldiphtherie von Meerschweinchen vergleichend mit nativen und gereinigten Diphterie-Heilserumpräparaten therapentisch zu beeinflussen, ergab also, daß der von uns beobachtete Unterschied zugunsten der nicht gereinigten Seren mit größter Wahrscheinlichkeit als ein realer anzusehen ist.

Die Frage, inwiefern die von uns an Versuchstieren erhaltenen Erfahrungen auch auf die Praxis der Serotherapie der Diphtherie beim Menschen übertragen werden dürfen, kann heute noch nicht beantwortet werden. Den Beobachtungen *Gatels*, der bei Verwendung des eiweißarmen gereinigten Serums eine langsamere Membranablösung bei Diphtheriekranken beobachtet hat, stehen die Beobachtungen *Kleinschmidts*, der dies nicht bestätigen konnte, gegenüber. Bei der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit des eiweißarmen Serums darf auch die Frage der Serumkrankheit nicht außer acht gelassen werden. Wenn man auch ihre Gefahren nicht überschätzen darf, und wenn sie auch nach der Anwendung des eiweißarmen Serums in keiner Weise ausbleibt, so ist doch ihr Vorkommen nach der Anwendung dieses letzteren seltener und ihr Verlauf ein leichterer (vgl. *Stolpmann*, Inaug.-Diss., 1936, Köln). *Nur weitere ausgedehntere klinische Erfahrungen können diese Fragen endgültig klären.*

Heidelberg, Hygienisches Institut.

(Aus der Heidelberger Universitäts-Kinderklinik [Leiter: Prof. Dr. *Duken*].)

Reiz- und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion.

Von

J. Duken.

(Mit 3 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 2. März 1938.)

In einer größeren Arbeit, die wie viele aus der *Engelmann*schen Klinik in Brünn eine gute klinische Sorgfalt zeigt, hat *Erich Traub* in dieser Zeitschrift die Bedeutung der Hauterscheinungen beim akuten Gelenkrheumatismus dargelegt. *Traub* geht es darum, wie seine Schlußbetrachtung zeigt, die in erster Linie von *Rössle* aufgedeckten allergischen Momente im Krankheitsgeschehen des akuten Gelenkrheumatismus in ihrer ätiologischen Bedeutung zu würdigen und zugleich in jenen Symptomen zu deuten, die der Kliniker am Krankenbett beobachtet. Es ist nicht überraschend, wenn *Traub*, wie es auch von *Glanzmann* geschieht, beim Rheumatismus manche Analogien zum Krankheitsablauf der Lues und Tuberkulose sieht. „Auch bei diesen Krankheiten handelt es sich um Infekte, die den befallenen Organismus allergisch machen und ein kompliziertes Wechselspiel zwischen Überempfindlichkeit (Hyperergie) und Unterempfindlichkeit (Immunität) hervorrufen. Hier wie dort setzt der Erreger an irgendeiner Stelle des Körpers eine Primäraffektion mit gleichzeitiger Sensibilisierung des Organismus. Diesem Primärstadium folgt ein sekundäres, das sich beim Rheumatismus, analog zur Tuberkulose und Lues durch hohe Giftempfindlichkeit und starke Entzündungsbereitschaft auszeichnet. Bei neuen Attacken des Antigens reagiert der bereits hyperergische Organismus mit Allgemeinreaktionen und multilokulären allergisch-hyperergischen Entzündungen. Wir sprechen mit *Rössle* von ‚Fernwirkung' des Antigens, unabhängig vom Ort seines Wiedereindringens in den Organismus. Während sich der Primäraffekt bei all diesen Krankheiten ohne individuelle Besonderheiten abspielt, ist das Sekundärstadium stark von der Reaktionsfähigkeit des einzelnen Individuums abhängig. Beim Rheumatismus zeigt sich dieser individuelle Ablauf in der Weise, daß der Körper die Infektion nach einer oder mehreren polyarthritischen Attacken abstoppt, oder aber bei großer Virulenz des Antigens bzw. starker Entzündungsbereitschaft der Gewebe, der Schauplatz einer Generalisation des Rheumatismus wird *(Traub)*".

Es mag sein, daß das komplizierte Wechselspiel im allergischen Organismus zwischen „Überempfindlichkeit (Hyperergie) und Unterempfindlichkeit (Immunität)" gewöhnlich nicht in dem *Traub*schen Sinne

gesehen wird, schon aus der berechtigten Sorge heraus, daß in ihm Begriffsverschiebungen liegen, die verwirren müssen. Aber das ist wohl sicher, daß man, wie *Traub*, oft genug die starke Entzündungsbereitschaft der Gewebe als Schauplatz der Generalisation des Rheumatismus betrachtet und daß man dann von einer besonderen Krankheitsschwere spricht.

Zu der *Traub*schen Ansicht möchte ich zunächst folgendes sagen: Hyperergie und Immunität sind nicht Pole zwischen denen das Krankheitsgeschehen im allergisierten Organismus wechselt. Es ist gewöhnlich so, daß die Hyperergie gerade dann schwindet, wenn der Organismus hoffnungslos einer erfolgten Infektion erliegt oder zu erliegen droht, also gerade das nicht zeigt, was man irgendwie als Immunität ansprechen könnte. Das was uns in der Klinik nicht nur in therapeutischer, sondern auch gerade in prognostischer Beziehung interessiert und interessieren muß, ist die Frage des Zusammenhangs, oder besser die Frage der Parallelen, die zwischen Hyperergie einerseits, und, um den Ausdruck Immunität hier zu vermeiden, zwischen Resistenz gegen den Infekt andererseits bestehen.

Ohne Zweifel ist es nicht leicht, uns die Verhältnisse bei der Aufstellung von Parallelen der vorgenannten Art verständlich zu machen. Das liegt teilweise daran, daß wir längst nicht alle einschlägigen Körperverhältnisse und Körpervorgänge übersehen können, daß sie uns noch unklar sind. Teilweise liegt es aber auch daran, daß z. B. der Begriff Allergie oder Hyperergie sehr willkürlich auch bei solchen Krankheitszeichen gebraucht wird, die nichts Umstimmungsmäßiges an sich haben. Ich will versuchen, einleitend die uns hier interessierenden Fragen an dem Beispiel des Körperverhaltens gegen das Tuberkulin aufzuweisen.

Für den tuberkulosefreien Organismus ist das Tuberkulin ein weitgehend indifferenter Stoff, der bei seiner Körpereinverleibung besondere Körperantworten in Form von Entzündungen usw. nicht hervorruft. Nach erfolgter Körperumstimmung (Allergisierung), sei es nach einer Tuberkuloseinfektion oder ohne sie auf künstlichem Wege, löst das Tuberkulin Reaktionen aus, die wir als Lokal-, Herd- und Allgemeinreaktionen unterscheiden.

Es ist wohl vorwiegend *Bessau* gewesen, der darauf hinwies, daß wir gewisse Folgerungen aus der Art des Ausfalls der einzelnen Reaktionen ziehen können. So spricht z. B. eine starke Lokalreaktion mit oder ohne Herdreaktion bei fehlender Allgemeinreaktion im Sinne einer günstigen Körperlage, während schwache Lokal- und starke Allgemeinreaktion auf einen augenblicklich ernsteren Stand der Tuberkulosekrankheit deuten können. Freilich muß in derartigen Fällen die einzelne Reaktionsart nicht so allgemein zusammenfassend betrachtet werden, wie das gewöhnlich geschieht. Es ist z. B. notwendig, bei der Allgemeinreaktion die Temperatursteigerung an sich anders zu bewerten als wenn sie mit Übel-

keit, Kopfschmerz und Abgeschlagenheit einhergeht. Die jeweilige Reaktion erfährt ihre umfassende Deutung erst dann, wenn sie in der Beziehung zu dem gesamten Körperverhalten gesehen wird. Und hier lassen sich die Extreme, die Pole, etwa in Lebhaftigkeit und Niedergeschlagenheit der Körpererscheinungen charakterisieren, wobei z. B. Temperatursteigerung an sich zu den ersteren und Abgeschlagenheit zu den letzteren gehören würde. Freilich ist diese Betrachtung nur dann richtig, wenn gleichzeitig die Höhe der gewählten Tuberkulinreizdosis berücksichtigt wird. Ein Kranker mit einer isolierten Lungentuberkulose kann bei extremer Tuberkulinverdünnung eine starke Lokal- ohne Allgemeinreaktion zeigen, während er unter höherer Konzentration vielleicht lokal wenig und allgemein stark reagiert.

Von dieser Betrachtungsweise aus läßt sich sagen, daß ein bestimmter Stoff, im Beispiel der Tuberkulose das Tuberkulin, im umgestimmten Organismus Wirkungen auslöst, die sich im Sinne einer hohen Reizbarkeit oder der schweren Niedergeschlagenheit deuten lassen. Um Mißverständnissen hier vorzubeugen, muß hervorgehoben werden, daß ein Abwechseln der Reaktionsausfälle bei dem gleichen Organismus keineswegs in jedem Fall als eine unbedingt spezifische Änderung der Reaktionslage aufgefaßt werden darf. Wenn die Masern die Tuberkulinempfindlichkeit ändern, so ist mit dieser Änderung nicht etwa ein Wechsel im biologischen oder deutlicher gesagt im immunbiologischen Verhalten gegen die Tuberkulose angezeigt. Daraus geht hervor, daß die Umstimmungserscheinungen eines Körpers in spezifischer und in unspezifischer Weise geändert werden können. Ich werde diese Verhältnisse später noch an Beispielen eingehender deutlich machen können. (Die sehr wertvollen Untersuchungen von *von Groer* lasse ich hier bewußt außer Betracht.)

Für die Beurteilung des Kranken sind uns die Erscheinungen der künstlich hervorgerufenen Reaktionsarten natürlich nicht so wichtig, wie eben die Krankheitszeichen, die der Mensch auf Grund seines bestimmten Leidens darbietet. Unter ihnen lassen sich ohne Zweifel solche zusammenstellen, die auf Grund unserer täglichen Erfahrungen der hohen Reizempfindlichkeit (Hyperergie) oder der Niedergeschlagenheit (Giftempfindlichkeit) zugerechnet werden können. Bei der Tuberkulose gehören die Phlyktäne, der Lichen scrophulosorum, das Eczema scrophulosorum ausgesprochen zu der Gruppe der Reizempfindlichkeitserscheinungen. Ist die Phlyktäne beim tertiär phthisischen Menschen vorhanden, so kann sie auf einen günstigen Stand der Lungenkrankheit deuten. Sie verschwindet, wenn der Lungenprozeß plötzlich eine Verschlechterung erfährt und mit ihm Wesensänderungen, Abspannungen, Leistungsverschlechterung usw. bemerkt werden. Hier wäre die spezifische Änderung des Tuberkulosestandes für den Wechsel der Reaktionsarten bestimmend. Tritt aber die Phlyktäne mit den Maserprodromalerscheinungen auf, um mit dem Masernexanthem wieder zu verschwinden,

so können wir bestimmt nicht ohne weiteres eine Änderung des augenblicklichen Tuberkulosekrankheitszustandes annehmen. Die Deutungsschwierigkeiten werden noch weiter kenntlich gemacht, wenn wir hier erwähnen, daß sich die Phlyktäne örtlich durch Reize hervorrufen läßt, die mit der Tuberkulose nichts zu tun haben müssen, wie z. B. durch Kokkenvaccine usw.

In der gleichen Weise, wie wir die Phlyktäne, den Lichen usw. den hyperergischen Krankheitszeichen zurechneten, lassen sich Gewebsreaktionen im Ansiedlungsgebiet des Tuberkulosekeims bald mehr der einen, bald mehr der anderen von mir im Extrem gekennzeichneten Gruppe zuordnen. Es ist allerdings notwendig, hervorzuheben, daß diese Verhältnisse überaus kompliziert liegen und daß sie oft genug eine zu leicht gefundene Deutung erfahren. Ein sicheres Beispiel einer hyperergischen Infiltration ist wohl die sog. epituberkulöse Lungeninfiltration und zwar, weil sie durch eine Tuberkulinreaktion unter Umständen hervorgerufen werden kann. Ich habe bei einer früheren Gelegenheit eine besondere, hier einschlägige Beobachtung mitgeteilt. Es handelte sich um ein Kind, das eine sichere hämatogene, gleichmäßige Lungenaussaat durchgemacht hatte. Bei ihm löste eine Tuberkulinreaktion ein gutartiges Lappeninfiltrat aus und das, trotzdem die hämatogenen Lungenherde in allen Lappen vorhanden waren. Man wird einen derartigen Vorgang auf verschiedene Weise zu erklären versuchen können, z. B. daß außer der Tuberkulinwirkung ein anderer örtlicher Faktor zu der Entstehung eines solchen Lappeninfiltrates mitwirken mußte, oder, daß sich in dem Lungenlappen eine besondere Erinnerungsreaktion auf Grund früher überstandener Krankheitsvorgänge auslöste, aber schließlich begeben wir uns mit diesen Erklärungen einstweilen in die Vermutung. Der Wert der Beobachtung bleibt darum natürlich bestehen, das wird sich an anderer Stelle bei der Behandlung der Pneumoniefrage zeigen.

Wenn wir auf Grund des Ausfalles der biologischen Prüfungsverfahren (z. B. mit dem Tuberkulin) oder in dem Krankheitsablauf selbst bestimmte Reizanworten des Körpers beobachten und diese Körperantworten biologisch besonders in prognostischer Beziehung auswerten, so erhebt sich natürlich die Frage, ob in dem Reizstoff verschiedene Faktoren wirksam werden oder ob in ihm ein einzelner bald diese, bald jene Körperantwort bestimmt. Ich lasse bei einer Besprechung dieser Frage den schon erwähnten unspezifischen Fremdeinfluß auf eine Reaktionsart außer Betracht. Der gleiche umgestimmte Organismus reagiert auf den gleichen, vielleicht komplexen Reizstoff unter Umständen in den wechselnden Formen. Das wird uns nur verständlich sein, wenn der Körper seine Reizbeantwortungsfähigkeit unter verschiedenen Bedingungen und zwar wahrscheinlich in der Ausspielung verschiedener Antikörperbildungen, also humoral, ändert. Und es würde uns nicht

verständlich werden, wenn wir andere, sonst nicht vorhandene Faktoren im Reizstoff selbst als wirksam annehmen wollten.

Die hyperergische Reaktionslage, der Zustand der hohen Reizbarkeit des Organismus, wurde im Beispiel des Tuberkuloseablaufes als eine günstige bezeichnet. Es erhebt sich hier die Frage, in welcher Weise diese durch die klinischen Beobachtungen gewonnenen Erfahrungen zu deuten sind. Würde es so sein, daß die Hyperergie lediglich der Ausdruck eines gewissen, vielleicht noch hohen Kräftemaßes des Körpers ist, so wäre zu erwarten, daß z. B. die Tuberkulinlokalreaktion stark positiv ausfiele, daß aber darum die Allgemeinreaktion auch kommen müßte. Das Auffallende ist doch schließlich, daß das Tuberkulin in dem einen Fall mehr als Reizstoff und in dem anderen mehr als Giftstoff wirkt. Die andere Deutung, die noch möglich wäre, wäre die, daß die hyperergische Reaktionsform als eine besondere und zwar günstige Abwehrart anzusehen ist. Damit würden wir uns vom klinischen Standpunkt aus der Ansicht von *Rössle* nähern, der die Umstimmungsveränderungen im Gewebe als Vorgänge höchster Zweckmäßigkeit bezeichnet. *Rössle* sieht in ihnen einen Sperrungsmechanismus gegen das Vordringen des gefährdenden Antigens.

Die bisher aufgezeichneten Parallelen an dem Tuberkulose-Tuberkulinbeispiel entstammen der rein praktischen Erfahrung. Wenn wir diesen eine theoretische Unterbauung zu geben versuchen, so kann das selbstverständlich nur mit einer sehr großen Vorsicht und Zurückhaltung geschehen. Um diese Notwendigkeit noch stärker zu betonen, brauche ich nur auf die Beobachtungen an den schweren allergischen Ekzemen zu verweisen, die ungemein häufig überraschend verschwinden, wenn ein Infekt oder eine Darmstörung in der Entwicklung begriffen sind, die sich vielleicht erst nach 2 oder 3 Tagen klinisch manifestieren. Bei solchen Gelegenheiten kann sowohl eine Lähmung der Allergie wie die Unfähigkeit des Organismus zur Reizbeantwortung auf Grund der Schädigung der Gesamtresistenz angenommen werden.

Wenn wir uns nunmehr der Reiz- und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion zuwenden, so wollen wir uns von vornherein gestehen, daß der Versuch, den Begriff der rheumatischen Infektion irgendwie abzugrenzen, recht große Schwierigkeiten bereiten muß. In der Praxis, wie in der wissenschaftlichen Aussprache wird vom akuten oder chronischen Gelenkrheumatismus gesprochen, wenn genetisch völlig verschiedene Bedingungen vorliegen. Und dann wieder wird die akute Gelenkschwellung, wie z. B. beim Scharlach, als Rheumatoid abgesondert oder sie wird in anderen Fällen, etwa bei der vasogenen Purpura oder beim Erythema exsudativum multiforme gar nicht mehr in eine Parallele zur Rheumaerkrankung gestellt. Es gibt akute, selbst im Verlauf von vielen Jahren wiederkehrende Gelenkschwellungen, die völlig das Bild der Polyarthritis auch darin bieten, daß die Schwellungen sprunghaft und mit

starken Schmerzen auftreten, die aber bei dem gleichen Menschen Begleiterscheinungen sehr verschiedenartiger Erkrankungen sind. Störungen von seiten des Herzens fehlen und ebenso lassen sich Veränderungen sonstiger Art nicht auffinden, wie wir sie bei den fokalen Infektionen kennen. Die akute und auch wiederkehrende Gelenkschwellung ist eben doch nur ein Begleitsymptom, das Zeichen einer besonderen Reaktionsart der Gelenke. Die serösen Körperräume oder Körperspalten haben ihre wechselnden Reaktionsformen, wie es schließlich auch die verschiedenen Abschnitte der Körperhaut, der Schleimhäute usw. haben und zwar haben sie diese Reaktionsformen als Fernwirkungen auf der Grundlage von konstitutionellen wie auch von dispositionellen Vorbedingungen.

Es ist mir ganz klar, daß ich nicht in der Lage bin, scharf zu umgrenzen, was als Rheuma oder als rheumatische Infektion angesprochen werden dürfte, aber es ist mir ebenso klar, daß ein Begleitsymptom, wie es die sog. Polyarthritis ist, eine Krankheitsbezeichnung nicht wesensmäßig bestimmen darf. So würde ich nicht von einer Polyarthritis mit Endokarditis, sondern von einer Endokarditis mit Polyarthritis, besser von einer fokalen Infektion mit Endokarditis, Polyarthritis usw. sprechen. Es ist gewiß nicht belanglos, wenn man dem Kranken die Schmerzen und Schwellungen der Gelenke nimmt oder doch erträglich gestaltet, aber mit diesen Maßnahmen muß eine Entscheidung im wirklichen Krankheitsgeschehen durchaus nicht verbunden sein. Ich könnte sogar in meiner Auffassung vom Grundgeschehen noch weiter gehen und die Frage aufwerfen, ob das Verschwinden der polyarthritischen Erscheinungen, die eine besondere, vielleicht sogar günstige Reaktionsform des Organismus darstellen, sich nicht als nachteiliger Vorgang im Schicksal des Kranken auszuwirken vermag.

Die erste Phase der akuten Polyarthritis z. B. nach Angina, zeigt zwar nicht eine unbedingte Gesetzmäßigkeit in ihrem Verlauf, aber dennoch muß es als auffällig angesehen werden, daß Gelenkschwellungen, Gelenkschmerzen und auch hohe Temperaturen, vorausgesetzt, daß diese nicht künstlich beeinflußte sind, sich in einem Zeitraum von etwa 7 bis 12 Tagen abspielen. Der nachweisbare Herzbefund ist in dieser Zeit noch gering oder er fehlt ganz. Er tritt gewöhnlich erst voll in Erscheinung, wenn die Gelenkschwellungen abgeklungen sind. Die letzteren können wiederkehren, so daß man geneigt ist, von frischen Schüben zu sprechen, aber eine Erfahrung drängte sich mir immer wieder auf. Nimmt nämlich die Herzerkrankung ihren unheilvollen Lauf zum tödlichen oder auch nur nahezu tödlichen Ausgang, so kehren die polyarthritischen Zeichen nicht mehr zurück oder sie werden mindestens völlig belanglos. *Glanzmann,* dem wir eine sehr gute Schrift über die rheumatische Infektion im Kindesalter verdanken, äußert sich zu dieser Frage in folgender Weise: „In den schweren Fällen gewinnt man den Eindruck, daß eben gerade das Herz der Hauptfokus der rheumatischen Infektion geworden ist,

in dem die Infektion fortschwelt und immer wieder zu Rezidiven führt. Dieser Fokus ist so bedeutend und schließlich lebensvernichtend, daß ihm gegenüber alle andere etwaige Fokusbildung, z. B. in den Tonsillen völlig zurücktreten muß." *Kramàr* (Ungarn) spricht von einer starken Zunahme der schweren rheumatischen Herzerkrankungen, während die schweren Polyarthritiden seit Jahren zur Seltenheit gehören. Demgegenüber findet er Symptome, die sonst als Rarität galten, wie die rheumatischen Knoten, das rheumatische Exanthem (Erythema annulare usw.).

Zu der *Glanzmann*schen Ansicht möchte ich hier einschaltend sagen, daß ich es für richtig halte, daß das Herz zum Hauptfokus der rheumatischen Infektion werden kann, aber gewöhnlich werden die Rezidive aus einer anderen Quelle gespeist und zwar aus jener, die die Eingangspforte der ganzen Erkrankung darstellt, oft also aus den Tonsillen. Wir werden auf diese Frage später noch zurückzukommen haben.

Abb. 1. Hämorrhagische Form des Erythema exsudativum multiforme, langdauernd bestehend.

Wenn wir am Krankenbett für die Charakterisierung des Zustandes unseres Kranken das Beiwort „schwer" gebrauchen, so wird eine besondere Gefahr vorliegen. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus die Äußerung *Kramàrs*, so tritt deutlich hervor, daß seine ernste Sorge den „schweren" rheumatischen Herzerkrankungen und nicht den „schweren" Polyarthritiden gilt. Die Gegenüberstellung würde kennzeichnender sein, wenn er nicht von „schweren", sondern heftigen Polyarthritiden sprechen würde. Diese Unterscheidung mag zunächst belanglos erscheinen, sie ist es nicht, wenn wir uns darum bemühen wollen, Krankheitszeichen nicht nur prognostisch, sondern auch therapeutisch richtig zu beurteilen. Die stärksten, schmerzhaftesten und anhaltendsten Gelenkschwellungen habe ich z. B. bei der *Schönlein-Henoch*schen Purpura, beim Erythema exsudativum multiforme und kurzdauernd beim Serumexanthem gesehen. Subjektiv waren diese Schmerzen natürlich ungeheuer quälend, sie waren heftig, aber die Kranken wurden uns nicht

zu ernsten Sorgen. Bei ihnen boten alle Erscheinungen den Ausdruck des Erregten, der hohen Gereiztheit, aber gerade nicht den Ausdruck des schwer Herzkranken, der matt, blaß, niedergeschlagen, elend, auf seinem Lager liegt. Es mag sein, daß es befremdend wirkt, wenn ich die Gelenkschwellungen bei der Purpura oder beim Erythema exsudativum multiforme so völlig gleichstelle mit jenen, die wir vor oder während einer Karditis beobachten, aber ich müßte dann nach dem Unterschied fragen, der zwischen diesen Fällen bestehen soll. Das Erythema exsudativum multiforme, die typische Urticaria, die Symptome der *Schönlein*schen Purpura sind zwar selten im Verlauf der sicheren rheumatischen Infektion, diese z. B. festgestellt an dem Auftreten der Noduli, aber sie kommen vor. Unter diesen Umständen wird es kaum berechtigt sein, die Gelenkerscheinungen in den verschiedenen Fällen als verschiedenartig bedingt ansprechen zu wollen.

Im Beginn der Scharlacherkrankung werden akute, oft sehr heftige Gelenkschwellungen beobachtet, die, wie schon erwähnt, als Scharlachrheumatoid bezeichnet werden. Diese Gelenkerscheinungen pflegen mit einem überaus starken Scharlachexanthem einherzugehen und zwar mit einem Exanthem, das, namentlich an den Unterschenkeln wie auch an den Unterarmen einen urtikariellen Einschlag bietet oder das mit einem Exanthem untermischt ist, wie wir es bei Arzneiüberempfindlichkeit finden. An den Kranken fällt dann auf, daß sie z. B. „erregt" delirieren, und daß sie ihre hohen Temperaturen in einem Fiebergesicht mit glänzenden Augen anzeigen. Gewöhnlich wird ein derartiger Scharlach als toxischer oder gar als septischer Scharlach bezeichnet. Das subjektive Befinden derartiger Kranker ist natürlich nicht als angenehm anzusehen, aber für den Arzt dürfen die Sorgen gering bleiben, weil gerade in diesen Fällen die Nachkrankheiten auszubleiben pflegen oder mindestens die akuten Gefahren fehlen.

Aber nun gibt es beim Scharlach die anderen Verhältnisse. Zuerst sei erwähnt, daß der septische Scharlach mit seiner schweren nekrotisierenden Angina gerade die Erregung nicht bietet. Das Exanthem ist weniger intensiv rot, es ist nicht urtikariell, wohl aber von Blutungen und manchmal von Embolien untermischt. Die Delirien fehlen oder sie haben einen Ausdruck des Elends und der Niedergeschlagenheit. Uns interessiert hier jetzt mehr eine noch andere Form. Bei einem nur geringen Scharlachausschlag kommt es zu geringen Gelenkschmerzen und dann stellt sich ein Herzbefund ein, es wird vielleicht blutiger Harn entleert und das alles, während das Exanthem noch nicht erloschen ist. Und nun sieht man schon zu dieser Zeit ein Erythem auf der Haut des Rumpfes, ohne jede Erhabenheit, ungemein zart in der Farbe, anfangs vielleicht matt rötlich, dann zart bräunlich-gelblich, annulär und in Kleeblattfiguren sich ausbreitend. Dieses Erythem besteht 2, 3 und mehr Tage, taucht dann an anderen Stellen erneut auf. Es schafft auch

Pigmentierungen die 2—3 Wochen bleiben können. Der Herzbefund erweist sich als eine sichere Endokarditis und es treten, immer wieder wechselnd, die Noduli auf und zwar an jenen Stellen, an denen man sie eben fast gesetzmäßig zuerst und allein findet, nämlich am Hinterkopf.

Abb. 2. Erythema exsudativum multiforme, mit stärksten Gelenkschmerzen und -schwellungen, kurzdauernd bestehend, schwere Pankarditis.

Was ist es, was bei diesen Scharlacherkrankungen spielt? Handelt es sich um einen Scharlach, dessen Angina durch jene Angina kompliziert wurde, die den sog. Gelenkrheumatismus mit seiner Endocarditis hervorruft oder ist der Scharlacherreger allein wirksam und entscheidend?

Ich führe ein weiteres ähnliches Beispiel an: Ein Kind erkrankt unter hohem Fieber, mit stärksten Gelenkschmerzen, immer wechselnden lokalisierten Ödemen z. B. an einem Bein oder an der Kopfschwarte, dazu ein stark erhabenes typisches Erythema exsudativum multiforme. Der ganze Zustand spielt vielleicht über einen Zeitraum von 4—6 Wochen immer wieder mit großer Heftigkeit, um dann ohne Folgen abzuheilen.

In einem anderen Fall ist das Erythem hämorrhagisch. Am Herzen stellen sich irgendwelche Schäden nicht ein, auch entstehen keine Noduli. Und nun sehen wir den gleichen Krankheitsbeginn, die gleiche Krankheitsart, aber die Gelenkschmerzen bestehen nur wenige Tage, Ödeme bleiben aus oder sie sind nur kurzzeitig vorhanden. Das Erythem, anfangs stark erhaben, flacht in wenigen Tagen ganz ab, es ist nur noch an einzelnen Körperstellen und wandelt dabei völlig zu dem rein makulösen zarten Erythema annulare hinüber. Aber nun ist auch schon längst der Herzbefund ernst geworden, es besteht die Karditis und es bestehen, stets neu auftauchend und auch wieder verschwindend, die Noduli. Dieses Bild kann sich im Verlauf von Jahren mehrfach schubweise wiederholen.

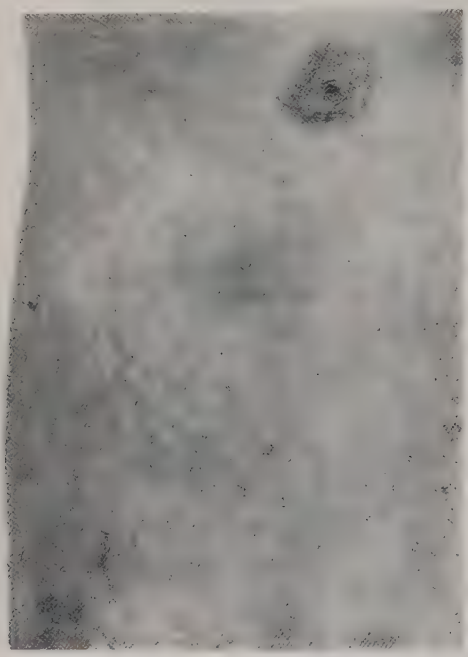


Abb. 3. Erythema annulare während einer ausheilenden Endokarditis, die ohne Hinterlassung eines Vitiums ausheilte.

Gewiß, man wird geneigt sein, derartige Krankheitsverläufe als ätiologisch verschieden bedingt aufzufassen, aber gerade dann wird es um so deutlicher, daß die Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen, also das, was wir als Polyarthritis zu bezeichnen pflegen, nur ein Symptom sind, ein Ausdruck des hyperergischen, des anaphylaktischen Krankheitsgeschehens. Bei der *Schönlein-Henoch*schen Purpura, an deren anaphylaktischen Charakter ein Zweifel wohl nicht bestehen kann, sind die Gelenkerscheinungen vielfach besonders sprunghaft und kurzzeitig. Die Gelenke beteiligen sich aber nicht nur durch die Exsudationen sondern um sie herum, oft streng lokalisiert, finden sich, plötzlich auftretend, die Hautblutungen, so daß ein Zusammenhang mit den Reaktionsvorgängen am Gelenk selbst als sicher angenommen werden muß, auch wenn die Gelenkexsudation, diese ohne Blutung, nicht gleichzeitig aufgetreten ist.

Die ursprüngliche Auffassung von der Polyarthritis war die, daß eine Infektion der Gelenke angenommen wurde. Man suchte den Erreger in den Gelenken. Wir stehen heute gewiß noch im Anfang der Allergieforschung, aber soviel können wir sicher sagen, daß die verschiedensten

anaphylaktischen Erscheinungen, darunter auch die Gelenkexsudationen, in dem Augenblick aufzutreten vermögen, in dem sich die humoralen Antigen-Antikörperreaktionen abspielen. Es genügt also schon für die Entstehung der Polyarthritis die Anwesenheit eines Antigens, das an irgendeiner Stelle des Körpers einverleibt worden ist oder dort, vielleicht in einem streng gebundenen, abgeschlossenen Infektionsvorgang, gebildet wird. Aus dieser Tatsache haben wir zu folgern, daß erstens die Polyarthritis ätiologisch völlig verschiedenartig bedingt sein kann und daß sie an sich durchaus nicht Veranlassung zu besonderen Sorgen werden muß. So darf z. B. das Auftreten von Gelenkerscheinungen nach einer Angina nicht ohne weiteres Veranlassung werden, die Tonsillen zu entfernen und es wird nicht berechtigt sein, den Behandlungserfolg einer sog. rheumatischen Infektion an der Beseitigung der polyarthritischen Erscheinungen zu messen.

Zu den rheumatischen Erkrankungen wurde bisher vielfach die Chorea minor gerechnet. *Gerstley, Jones, Bland, Coburn* und *Moore* und andere Autoren haben in langjährigen Beobachtungen in 50% der Choreafälle keine rheumatische Infektion und keine familiäre Disposition nachweisen können. Sie sind der Auffassung, daß der Boden für die Chorea auch durch andere Faktoren, besonders gut aber durch die rheumatische Infektion vorbereitet würde, daß aber die auslösende Ursache des Choreanfalles ganz unabhängig davon sein kann, wofür besonders die normale Senkung spricht. Die Chorea ist also nach ihnen nicht pathognomonisch für Polyarthritis rheumatica.

Die Beobachtung hat immer wieder gezeigt, daß Chorea und Polyarthritis in einem gewissen Ausschließungsverhältnis stehen. Die rheumatische Infektion mit Polyarthritis und Endokarditis pflegt zur Ruhe gekommen zu sein, wenn sich die Chorea, und zwar in den selteneren Fällen, einstellt. Aber das Ausschließungsverhältnis ist kein absolutes. Das darf uns nicht wundern, weil der menschliche Organismus manchmal Reaktionsformen, die gewöhnlich nicht gleichzeitig aufzutreten pflegen, doch einmal in dem gleichen Zeitpunkt zeigt. So ist es beobachtet, daß Polyarthritis, Karditis und Chorea nahezu gleichzeitig vorhanden waren. Die Chorea ist uns wesensmäßig unbekannt, aber weil sie nahezu gesetzmäßig nicht mit den anaphylaktischen Vorgängen vorzukommen pflegt, können wir sie diesen nicht ohne weiteres zurechnen. Das aber läßt sich sagen, daß weder die Chorea noch die Polyarthritis pathognomonisch für die rheumatische Infektion ist, wenigstens dann nicht, wenn man diese auf einen bestimmten Erreger meint zurückführen zu können.

Die gesamten anaphylaktischen Erscheinungen an der Haut und an den Gelenken sind der Ausdruck der Antigen-Antikörperreaktionen. Das Antigen kann verschiedenen Erregern, aber auch einem tierischen oder pflanzlichen Eiweiß angehören bzw. von Erregern gebildet werden. Das würde bedeuten, daß z. B. die Polyarthritis mit einer Infektion, etwa

der Tonsillen in Zusammenhang stehen kann, daß aber eine Generalisation, eine Bakteriämie keineswegs einsetzen muß. Die verschiedenen Erytheme haben den gleichen Entstehungsmodus wie die Polyarthritis.

Nach den *Traub*schen Beobachtungen scheint es nicht von der Hand gewiesen werden zu können, daß die Grenzen zwischen Erythema annulare und Urticaria rheumatica, zumindest symptomatologisch nicht allzu streng zu ziehen sein dürften. Das Auftreten beider Hauterscheinungen scheint die gleiche Reaktionslage des Organismus anzuzeigen und ihr Vorkommen ist daher klinisch von ziemlich verwandter Bedeutung. Andere Autoren, darunter auch *Debré, Lamy* und *Jammet* fanden das Erythema annullare nur bei schwerer Beteiligung des Herzens, weisen aber auf Ähnlichkeiten mit Hauterscheinungen hin, wie sie bei Arzneiexanthemen beobachtet werden. *Kramàr* schildert verschiedene Exanthemformen und deutet das annuläre Erythem als ein ernstes Zeichen.

Ich will diese Ausführungen hier nicht durch Schilderungen einzelner Krankheitsfälle erweitern. Sie werden in Dissertationen niedergelegt. Es genügt, wenn die Beobachtungen zusammenfassend wiedergegeben werden. Das Erythema annulare nimmt keine grundsätzliche Sonderstellung ein. Es gehört wie die Urticaria und das Erythema exsudativum multiforme, wie die übrigen Exantheme zu den allergischen, den anaphylaktischen Erscheinungen. Aber das Erythema annulare ist dadurch charakterisiert, daß es eine nur geringe Heftigkeit der Reizbeantwortungsfähigkeit des Organismus anzeigt. Den höchsten Grad der Reizbeantwortungsfähigkeit in der Reizbeantwortungsbereitschaft, die durchaus nicht immer vorhanden ist, zeigt wohl das Erythema exsudativum multiforme, mit und ohne vasogene Purpura. Es schließen sich in der Reihenfolge die Urticaria, die Exantheme vom Charakter der Arzneiexantheme, die Gelenkschwellungen an, und zuletzt erst kommt das Erythema annulare.

Es ist weitgehend richtig, das Erythema annulare als ein ernstes Zeichen zu werten, weil es das Zeichen einer matten Umstimmungsbereitschaft ist. Und matt wird diese Bereitschaft, wenn sich die Sperrung des Infektionsherdes löste und die Zeichen der Giftwirkung sich an der Leistung des Herzens und zwar des Herzmuskels darbieten, wenn ferner die Generalisation an dem Auftreten der Noduli nachweisbar wird und dazu das Allgemeinbefinden wesentlich herabsinkt. Zu dieser Zeit pflegen die Gelenkerscheinungen schon abgeklungen zu sein. Aber das Erythema kann noch weiter kommen und gehen, wenn die Progredienz der Erkrankung schon abgebrochen wurde, die Herzerkrankung sich bereits bessert und es gelang, den Fokus z. B. durch die Entfernung der schwer veränderten Tonsillen zu beseitigen. Diese Erfahrung konnte ich noch neuerdings machen bei einem Mädchen, das 9 Monate lang außerhalb unserer Klinik zunächst an einer Polyarthritis, dann anschließend an einer Pankarditis erkrankt war. Nach der Tonsillektomie kam es zur Ausheilung der Perikarditis und Myokarditis, zu eindrucksvoller Besserung des Allgemein-

befindens, aber das Erythema annulare spielte noch weiter über mehrere Wochen hinaus, um dann erst langsam zu erlöschen.

Ich habe mehrfach die rheumatischen Knötchen, die Noduli erwähnt und sie als Zeichen der Generalisation des Infektionsvorganges hingestellt. Es handelt sich bei ihnen um jene Knötchenbildungen, die *Aschoff* zuerst beschrieben hat. Sie werden oft als selten nachweisbar bezeichnet und man hat sogar von einem Rheumatismus nodosus als Sonderform der rheumatischen Erkrankungen gesprochen. Die Noduli sind keinesfalls selten, selten ist es vielmehr, wenn man sie nicht findet. Sie sind gewöhnlich bei den Endocarditiden am Hinterkopf vorhanden, meistens sehr klein und fast immer verschieblich. Zunächst ist man geneigt, sie für sehr kleine Drüsen zu halten, wenigstens, wenn sie oberhalb vom Warzenfortsatz auftreten, aber das Auftreten und Verschwinden, wie auch die oft neuen Lokalisationen klären darüber auf, daß es sich um echte Noduli handelt. Daß die Literatur Mitteilungen über die histologische Untersuchung dieser Knötchen (z. B. bei *Glanzmann*) wie auch über den kulturellen Nachweis der in ihnen vorkommenden Keime enthält, sei noch erwähnt.

Ich teile mit *Glanzmann* und *Traub* voll die Ansicht, daß die Noduli das Zeichen der Krankheitsgeneralisation sind. Mir erscheint auch der *Glanzmann*sche Vergleich des Rheumaknotens mit dem Tuberkelknötchen das Wesen der Noduli richtig zu kennzeichnen. Unter der Beibehaltung dieser Anschauung wird die Bedeutung der Noduli in prognostischer Beziehung voll und ganz gewürdigt. Wir wissen, daß sich die Gefahren der Generalisation bei der isolierten Primärtuberkulose vermindern, wenn erst eine gewisse Zeit, etwa 6 Monate verstrichen sind. Meningitis und Miliartuberkulose werden dann seltener. Die Zukunft wird aber sofort sorgenvoller, wenn es zu hämatogenen Metastasen, wenn es zur Generalisation kam. Und das nicht nur auf Grund der Möglichkeit der neuen Fokusbildung aus der Metastase, sondern auch, weil die erfolgte, haftende Blutaussaat der Ausdruck einer Sprengung von Sperren ist, wodurch ein ungünstiges Moment aufgezeichnet wird.

Vielleicht kann der Vergleich mit der Tuberkulose es uns auch weiter verständlich machen, warum die Rheumaerkrankungen im Kindesalter wesentlich anders, vor allen Dingen mit viel mannigfaltigeren Erscheinungen verlaufen als beim Erwachsenen. Bei ihm ist das stillere Schwelen eines Infektionsablaufes mit Umstimmungsvorgängen sehr viel häufiger als beim Kind und bei ihm wird wohl auch das Schicksal entscheidender durch die Konstitution bestimmt als in der frühen Jugend.

Wenn ich zuvor den Nodulus als Beweis der Generalisation wertete, so soll damit nicht gesagt werden, daß etwa der Nodulus an sich zum neuen Fokus wird. Diese Gefahr wird entscheidend am Herzen liegen. Es muß nur daran gedacht werden, daß die Beseitigung des ersten Infektionsherdes, z. B. durch die Tonsillektomie, den Krankheitsverlauf nicht mehr

unbedingt aufzuhalten vermag, wenn es schon zur Generalisation gekommen ist. Wir würden uns wahrscheinlich manche Mißverständnisse und auch manche Enttäuschung ersparen, wenn wir in dieser Beziehung folgerichtiger und unter voller Beachtung der vorliegenden Erfahrungen über die verschiedenen Infektionsabläufe denken und auch handeln würden.

Die Tonsillen bilden ohne Zweifel die häufige Infektionspforte. Sie sind durchaus nicht oft äußerlich erkennbar krank. Man darf auch nicht erwarten, daß sie besonders groß und zerklüftet sein müssen. Manchmal kann hinter den Tonsillen Eiter vorgedrückt werden. Auch die zu den Mandeln gehörenden Drüsen sind oft nur wenig vergrößert und wenig schmerzempfindlich. Es ist also schwierig, die Frage zu beantworten, ob die Berechtigung besteht, den Fokus in den Tonsillen zu suchen. Eine nicht unwesentliche Hilfe kann in dieser Beziehung eine Erscheinung bieten, die bisher wohl gar nicht beachtet wurde. Man findet nämlich manchmal im Kieferwinkel der einen oder auch der beiden Seiten ein nicht ausgedehntes, aber deutlich fühlbares Hautödem, das zu der Gruppe der nicht eindrückbaren gehört. Dieses Hautödem ist der Ausdruck besonderer Giftwirkung und es ist ein wohl sicheres Zeichen dafür, daß in der entsprechenden Mandel ein gefährlicher Infektionsherd brütet. Ich habe durch die Beachtung dieser Hauterscheinung manche Krankheitsaufklärung bekommen und es hat sich stets gezeigt, daß die anschließend entfernten Tonsillen histologisch besonders schwer verändert waren. Daß Hautödeme, abgesehen von den bekannten z. B. bei der Diphtherie, auch bei anderen Erkrankungen z. B. bei jenen der Brustorgane manchmal Hinweise wichtiger Art liefern können, ist von *Mayerhofer* und *Skrivaneli* mitgeteilt worden. Ich selbst habe früher darauf aufmerksam gemacht, daß Pleuraprozesse mit einem Ödem der erkrankten Thoraxseite einhergehen können. Allerdings sind auch hier die Erscheinungen keineswegs gesetzmäßig vorhanden, so daß sie nur im positiven Fall bewertet werden können.

In der Literatur findet sich manchmal der Hinweis, z. B. auch bei *Glanzmann*, daß durchaus nicht immer eine erkennbare Angina der rheumatischen Erkrankung vorangegangen ist. In diesen Fällen könnte angenommen werden, daß die Tonsillen als Eingangspforte der Infektion nicht in Betracht kommen. Es würde dann aber nicht berücksichtigt werden, daß die Erkrankung der Tonsillen oder einer Tonsille weit zurückliegen kann. Der Fokus in der Tonsille entwickelt sich nicht immer so schnell, daß der Zusammenhang zwischen der Angina und dem Ausbruch der Rheumaerkrankung ohne weiteres auffällt. Bezeichnend ist es doch, daß die Herde in den Mandeln äußerlich sehr verborgen liegen können, daß aber die Veränderungen mit Sicherheit angeben, daß die Entstehung des Fokus sich langsam schwelend vollzog.

Die Entfernung der Tonsillen als Infektionsquelle geht, das ist allgemein bekannt, nicht selten mit einer Verschlechterung, mit einem

neuen Krankheitsschub einher. Besteht etwa vor der Tonsillektomie eine Generalisation, so ist es nicht sicher, daß das Fortschreiten der Infektion verhindert wird. Man wird aus diesen Gründen sich nicht ohne Sorge zu dem operativen Vorgehen entschließen können. Dennoch sind seine Erfolge vielfach so eindeutig, daß ein grundsätzliches Abwarten nicht berechtigt sein kann. Die wesentlichste Voraussetzung für ein zweckmäßiges Handeln ist bestimmt die engste Zusammenarbeit mit dem Halsspezialisten.

Es ist selbstverständlich, daß der Ansiedlungsort der Keime bei den sog. rheumatischen Infektionen für den Krankheitsablauf eine entscheidende Rolle spielt. Sie fällt ihm schon durch die Keimart zu. Um uns darüber klar zu sein, brauchen wir nur an die Viridansinfektion zu denken. Aber der Keim an sich ist nicht bestimmend, etwa wie der Diphtheriebazillus durch sein Toxin. Es ist vielleicht zweckmäßig, an dieser Stelle wieder das Tuberkulinbeispiel herbeizuholen, um uns verständlich zu machen, um welche Wirkungen es sich bei den Umstimmungskrankheiten handelt. Das Tuberkulin ist an sich kein Gift, denn es beeinträchtigt den tuberkulosefreien Organismus auch bei wiederholter Einverleibung nicht. Der tuberkuloseallergisierte Organismus dagegen antwortet auf das Tuberkulin entweder reizempfindlich (allergisch-hyperergisch) oder aber giftempfindlich in der Form der Allgemeinreaktion. Wir würden uns das Verständnis für den Ablauf der rheumatischen Erkrankung erschweren, wenn wir den Fokus etwa uneingeschränkt als Giftspender ansehen und z. B. die Erytheme oder die anderen hyperergischen Erscheinungen als toxisch bedingt ansprechen würden. Sie können isoliert auftreten, hervorgerufen durch die Antigen-Antikörperreaktion und vielleicht gerade dann unter der Verhinderung der Giftwirkung wie auch der bedrohenden Generalisation. Es wird also von mir bewußt ein Unterschied gemacht zwischen der hyperergischen Reaktion und der echten Giftwirkung, trotzdem es manchmal schwer ist, die Körpergeschehnisse in einer derartigen Weise streng auszusondern. Im wesentlichen sind die Unterschiede wie jene zwischen der Tuberkulinlokal- und Allgemeinreaktion zu erkennen, die von *Groer* z. B. mit strenger Methodik festzulegen anstrebt. Die Tuberkulin-Allgemeinreaktion tritt besonders bei der isolierten Organtuberkulose (tertiären Phthise) auf. Die Herzerkrankung wird wohl sicher manchmal in gleicher Weise die isolierte, die tertiäre Form der Rheumainfektion darstellen.

Die Generalisation, die Entwicklung des Krankheitsablaufes als ernstes, sorgenerregendes Geschehen vollzieht sich zunächst zwar oft unter Umstimmungserscheinungen allgemeiner Art, die außer den gewebsspezifischen auftreten, aber das Hyperergische tritt um so schneller zurück, je schwerer die Infektion im Körper, besonders am Herzen haftet. Wollten wir hier den Tuberkulosevergleich heranziehen, so könnte für viele Phasen der Rheumaerkrankung die Parallele Hyperergie, Allergie,

negative Anergie gezogen werden. Vielleicht, ich spreche dann allerdings von einer zunächst unbelegten Vermutung, gibt es bei der Rheumaerkrankung den auch wieder mit der Tuberkulose vergleichbaren Zustand der positiven Anergie, und zwar unter dem Bilde der Chorea minor. Dieser Gedanke ist mir darum nahe gerückt, weil die Blutsenkung, die bei der fokalen Entzündung so maßgeblich ist, bei der Chorea normal oder gering beschleunigt auszufallen pflegt und weil weiter die Chorea so stark im günstigen Sinne beeinflußt werden kann, wenn man ein allergisches Krankheitsgeschehen z. B. durch das Serumexanthem oder durch Medikamente auslöst.

Es ist selbstverständlich, daß mit den oben gegebenen Deutungen zunächst nur eine Arbeitshypothese aufgestellt wird, aber sie sind darüber hinaus doch mehr. Die klinische Erfahrung lehrt uns, daß der Kranke mit hoher Reizempfindlichkeit trotz seiner heftigen subjektiven Beschwerden völlig anders zu beurteilen ist, als jener, der matt, schwer allgemein gestört und elend auf seinem Lager darniederliegt. Das gesamte Gepräge ist in diesen beiden Extremen völlig verschieden. Wir engen unsere Forschung auf dem Gebiet der Rheumaerkrankung bestimmt nicht ein, wenn wir in der vorgezeichneten Weise unseren Blick ausrichten. Wir legen uns auch in keiner Weise fest, wenn wir das Krankheitsgeschehen zwischen den Polen Reiz- und Giftempfindlichkeit einordnen. Wohl aber schaffen wir uns die Möglichkeit, uns besser als es bisher möglich war, wenigstens in klinischer Beziehung, zu verständigen.

Ich habe es bisher vermieden, die Frage der Konstitution anzuschneiden. Daß sie für die Form der Rheumaerkrankung entscheidend sein kann, wird außer Zweifel stehen. Aber ebenso sicher ist es, daß die Konstitution nur eine Grundlage darstellt, auf der die Entscheidungen erst möglich sind, wenn der Körper nach der Berührung mit den Krankheitskeimen (vermutlich mit den verschiedenen Streptokokkenarten) und zwar gewöhnlich nach langzeitiger Berührung seine Allergisierung einleitete. Nur so ist es zu erklären, daß wir die sog. rheumatischen Infektionen in der frühesten Kindheit nicht beobachten. Ich habe zwar eine gonorrhoische Polyarthritis beim Neugeborenen gesehen, aber erstens hatte in diesem Falle die Mutter die gleichen Gelenkerscheinungen und zweitens liegen die Verhältnisse bei der Gonorrhöe so, daß sie nicht ohne weiteres mit denen der sog. Rheumaerkrankungen verglichen werden können.

Bei der Besprechung der Tuberkuloseallergie wurde hervorgehoben, daß Krankheiten, die an sich nichts mit der Tuberkulose zu tun haben, wie z. B. die Masern, die Tuberkuloseallergie zu ändern oder auch aufzuheben vermögen. Es ist schwer zu sagen, ob diese Beeinflussung der Allergie zu einer Verschlechterung der Tuberkulose führen kann. In manchen Fällen ist die den Masern folgende Ausbreitung der Tuberkulose kaum anders zu erklären. Es ist denkbar, daß die rheumatische Infektion abgewandelt und auch ungünstiger verläuft, wenn eine andere Krankheit

in ihr allergisches Geschehen eingreift. Sicher bekannt sind mir derartige Beeinflussungen beim Scharlach, der dann Entwicklungen, besonders ohne Exanthem zeigt, wie wir sie sonst nicht zu beobachten pflegen. Aber alle diese Fragen mögen einstweilen zurückgestellt werden. Für die zukünftige Forschung sind zunächst die Probleme Allergie-Anaphylaxie in den Vordergrund zu stellen, die uns experimentelle Aufgaben in genügender Menge geben werden.

Wenn ich auf Grund von vielen, dazu langzeitigen klinischen Beobachtungen den Versuch unternommen habe, für die mannigfaltigen und scheinbar sehr verschiedenartigen Krankheitserscheinungen der rheumatischen Infektion eine ordnende Erklärung zu geben, so könnte mißverstehend der Eindruck entstehen, als seien gewissermaßen nach meiner Auffassung Erythema exsudativum multiforme, *Schönlein-Henoch*sche Purpura, isolierte Polyarthritis usw. der Ausdruck dafür, daß der Rheumaherd, also der Fokus in diesen Fällen weder zur Gift- noch zur Keimentsendung in die Blutbahn gekommen ist. Ich möchte darum noch einmal ausdrücklich hervorheben, daß die Antigen-Antikörperreaktion, die die hyperergischen Erscheinungen hervorruft, durch Antigene verschiedener Natur ausgelöst werden kann. Um das zu verstehen, brauchen wir nur an die Serumkrankheiten zu denken. Die Einheitlichkeit meiner Erklärung der Krankheitsbilder liegt darin, daß der gleiche Keim in einem bestimmten Fokus die allergischen, toxischen und bakteriellen Vorgänge, die ich geschildert habe, je isoliert oder auch in fließenden Übergängen bestimmt. Ob dabei der Keim selbst das Antigen (Allergen) enthält, oder ob er nur seine Entstehung auslöst, bleibt noch ungeklärt.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen zeigt sich, daß zwar nicht ein unbedingtes Ausschließungsverhältnis zwischen den hyperergischen und den metastasierenden Körpervorgängen besteht, daß aber das Wechselspiel so sehr auffällt, daß man ihm eine besondere Bedeutung zumessen muß. Ich vermute, daß der Kliniker sich den Anschauungen von *Rössle* nähern wird und daß sich ihm auf diesen Wegen die Behandlungsziele dahin öffnen, daß er die allergischen Körperantworten zu erhalten oder künstlich zu erzeugen versucht.

Schriftenverzeichnis.

Coburn, Alvin F. and *Lucile V. Moore:* Amer. J. med. Sci. **193**, 1—4 (1937). — *Debré, Robert, Maurice Lamy* et *M. L. Jammet:* Arch. Méd. Enf. **40**, 357—367 (1937). — *Glanzmann, F.:* Die rheumatische Infektion im Kindesalter. Leipzig 1935. (Schriftenverzeichnis!) — *Kramàr, Eugen:* Jber. Kinderheilk. H. **99**, 2, 108 (1937). — *Mayerhofer, E.* u. *N. Skrivaneli:* Arch. Kinderheilk. **104**, 137 (1935). — *Traub, Erich:* Z. Kinderheilk. **58**, H. 6, 769 (1937). (Dort großes Schriftenverzeichnis!)

Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.

(Aus der Heidelberger Univ.-Kinderklinik [Leiter: Prof. Dr. *J. Duken*].)

Über das Wesen lobärer Pneumonien allergischen und nichtallergischen Grundcharakters.

Von

H.-A. Simon,

Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 2. März 1938.)

Die Verschiedenartigkeit der kindlichen Pneumonien hat ebenso wie das gehäufte Auftreten „atypischer" Lungenentzündungen im Erwachsenenalter wiederholt Veranlassung zu Untersuchungen über die Voraussetzungen zum Zustandekommen und über den Verlauf einer Pneumonie gegeben.

Gemeinsam ist allen diesen Arbeiten der Wunsch in die Mannigfaltigkeit der pneumonischen Erkrankungen ein bestimmtes System zu bringen und darüber hinaus der Versuch unter Berücksichtigung pathologisch-anatomischer, bakteriologischer und klinischer Erkenntnisse, Aufschluß zu erhalten über die Umstände, unter denen es einmal zum Bild der Bronchopneumonie andererseits zu dem der croupösen Pneumonie kommt. Zur Beantwortung dieser Fragen haben sehr wesentlich vor allem die Arbeiten von *Wiskott* und *Lauche* beigetragen.

Wiskott sieht die Bedingungen für die verschiedenen Formen der Pneumonien im Kindesalter — mit denen wir es in erster Linie im folgenden auch zu tun haben — im jeweiligen „Reifezustand" des kindlichen bzw. menschlichen Organismus, kurz in der Alterskonstitution. Er versteht hierbei unter Reifezustand die voll ausgebildete Abwehrmöglichkeit des Körpers in anatomischer, funktioneller und immunisatorischer Hinsicht. Je „unreifer" der Abwehrmechanismus erscheint, desto „primitiver" ist Art und Ablauf der Pneumonie. Klinisch entspricht diesem Fall die Bronchopneumonie des Säuglings mit ihren bekannten Symptomen. Eine besondere Stellung nimmt bei *Wiskott* die Übergangspneumonie des älteren Säuglings und Kleinkindes ein, die einen reiferen Typ darstellt, charakterisiert durch eine erhöhte lokale Wiederstandskraft der Lunge, die Möglichkeit stärkerer örtlichen Bindung auf Grund einer Entzündung und schließlich ein angedeuteter cyclischer Verlauf als Ausdruck erhöhter spezifischer Abwehr. In klinischer und röntgenologischer Beziehung nähert sich infolgedessen die Übergangspneumonie der croupösen Pneumonie. Die Gesamtreaktion des Körpers ist also sowohl bei der Broncho- wie Übergangspneumonie durch ihre Unentwickeltheit gekennzeichnet. Die echte croupöse Pneumonie wird in

ihrem klinischen und pathologischen Bild als die reife Form der Pneumonie aufgefaßt, die Möglichkeit croupös zu reagieren erscheint *Wiskott* auf Grund einer ganz bestimmten Alterskonstitution bei erfolgreicher Pneumokokkeninfektion gegeben.

So aufschlußreich diese Auffassung an sich gerade für die Klinik ist, so bleiben doch eine Reihe von Fragen offen, die wenigstens in vielen Fällen eine befriedigendere Antwort durch *Lauches* Anschauung erhalten. Dieser kommt zu dem Schluß, „daß weder die Besonderheit des Erregers noch die Besonderheit des Organs zur Erklärung ausreichen, sondern daß die Reaktionslage des Organismus in bezug auf den betreffenden Erreger das Maßgebende ist".

Die verschiedenen Pneumonieformen werden von ihm in Beziehung zu der jeweiligen Reaktionslage gesetzt und aus ihr erklärt. Die Bronchopneumonie des Säuglings muß als Antwort auf die normergische Reaktionslage des jugendlichen, noch nicht mit dem Pneumococcus in Berührung gekommenen Organismus angesehen werden.

Die typische Lappenpneumonie stellt dann folgerichtig die außerordentlich heftige erfolgende hyperergische Reaktion eines bereits sensibilisierten Körpers dar, eine Ansicht, die von *Duken* auf Grund klinischer und röntgenologischer Untersuchungen schon frühzeitig vertreten wurde.

Um zu einem wirklichen Verständnis der croupösen Pneumonie zu kommen, erscheint es uns notwendig, ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß keineswegs jede lobäre Pneumonie als croupös anzusehen ist. Nur zu oft wird auf Grund des typischen Fieberanstieges bei gleichzeitiger Lappeninfiltration von einer echten croupösen Pneumonie gesprochen, ohne daß eine solche vorliegt.

Eine Reihe klinischer, röntgenologischer und hämatologischer Besonderheiten, die in ihrer Weise gesetzmäßig auftreten, verleihen der echten croupösen Pneumonie ihren Charakter.

Beim Anblick des Kranken fällt uns zuerst das hochrote, gut durchblutete Aussehen auf. Der erregte Gesichtsausdruck wird durch die fieberglänzenden Augen noch unterstrichen. Die erheblich beschleunigte Atmung im Zusammenhang mit ausgeprägtem Nasenflügel läßt uns an eine Pneumonie denken, ohne daß man den Eindruck einer akuten lebensbedrohenden Gefahr hat. Eine ungewöhnliche Erregung und Unruhe, verbunden mit Delirien leichter und starker Art, sind die auffallendsten Zeichen, vor allem zu Beginn. Den Delirien ist eigentümlich, daß keine völlige Benommenheit mit ihnen verbunden ist. Es besteht die Möglichkeit einer Verständigung mit dem Patienten, der trotz seines delirierenden Zustandes folgerichtig handeln kann, angebotene Speisen oder Getränke werden angenommen. Vom Erwachsenen, der eine Pneumonie überstanden hat, wissen wir, daß vorkommende Erregungszustände keineswegs quälende, sondern im Gegenteil angenehme Vorstellungen wachriefen.

Typisch finden sich die bekannten Symptome der Bronchophonie, des Bronchialatmens und der Dämpfung, die auf den befallenen Lungenlappen beschränkt sind, vorausgesetzt, daß die kranke Seite nicht stillgestellt wird. In diesem Fall läßt sich dies daran erkennen, daß sich der Kranke nach der befallenen Seite hinbeugt, vor allem aber im Sitzen eine Zwangshaltung annimmt. Röntgenologisch finden sich im Auftreten der Infiltrationen gesetzmäßig wiederkehrende Regelmäßigkeiten, wie *Duken* nachgewiesen hat.

Im rechten Oberlappen entsteht die erste Schattenbildung in Form eines auf den Hilus zeigenden Dreiecks an der Basis des Lappens mit marginalem Beginn (Pneumonie triangulaire der Franzosen). Im weiteren Verlauf kommt es dann zur Verschattung in Richtung auf Lungenspitze und Hilus. Bei endgültiger, allmählich erfolgender Vollinfiltration zieht die untere Grenze des rechten Oberlappens in immer wiederkehrender Weise von innen unten nach lateral oben im Gegensatz zur Grenze des nicht infiltrierten Lappens, die gewöhnlich horizontal oder etwas nach abwärts zieht, also von medial nach lateral unten verläuft.

In beiden Unterlappen dagegen beginnen die Verschattungen in der Spitze, also paravertebral und hinten. Die sich hieraus ergebende Projektion bei der Röntgenaufnahme täuscht somit leicht eine Infiltration des Hilusgebietes vor. Tatsächlich handelt es sich um einen Dreiecksschatten, dessen Basis im Mittelfeld liegt.

Für den linken Oberlappen, besser gesagt Vorderlappen, gelten wahrscheinlich ähnliche Gesetze wie rechts; abgesehen von der Schwierigkeit der röntgenologischen Diagnose werden aber zu wenig Pneumonien des linken Oberlappens beobachtet, als daß ein endgültiges Ergebnis vorliegen könnte. Unter dem großen Material unserer Klinik wurden in den Jahren 1934—1938 nur 2mal Pneumonien des linken Oberlappens diagnostiziert.

Wichtig erscheint in jedem Falle, daß bei der croupösen Pneumonie der infiltrierte Lungenlappen kleiner ist als der atmungsphysiologische (Duken). Sein Volumen beträgt schätzungsweise $^2/_3$ der normalen Größe, liegt also zwischen dem der atelektatischen und der normalen Lunge.

Mit Beginn der Erkrankung vergrößert sich die Leber schlagartig, während die Haut leicht subikterische Verfärbung zeigen kann. Die Leber ragt deutlich unter dem Rippenbogen hervor und erscheint bei der Palpation in ihrem gesamten Volumen vergrößert und derb. Da Herz und Kreislauf in keiner Weise geschädigt sind, muß hierin ein von der Herzfunktion unabhängiger, nicht durch Toxinwirkung bedingter Zustand gesehen werden. Würde es sich um eine toxische Erscheinung handeln, so wäre nicht einzusehen, warum gleichzeitig mit der Lappeninfiltration eine Lebervergrößerung einsetzt und nicht wie bei sonstigen Toxinschädigungen erst allmählich, parallel der vermehrten Toxinbildung, wir sehen hierin den Ausdruck erhöhter Reizempfindlichkeit.

Ein weiteres ausschlaggebendes Merkmal sehen wir in der Dauer dieses erregten Zustandes, der sich am eindrucksvollsten in der Art des kontinuierlichen Fieberablaufes spiegelt. Das Einsetzen der Krisen folgt, vergleichbar dem Auftreten des Serumexanthems bei der Serumkrankheit, schlagartig am 7., 9. oder 11. Krankheitstag.

In Bezug auf das weiße Blutbild konnten wir die von *Stettner* aufgestellten Gesetzmäßigkeiten bestätigen. Von ihm wurde als Norm festgelegt, daß bei absoluter Vermehrung der Leukocyten eine relative, rasch ansteigende und wiederabsteigende Neutrophilie vorhanden ist, wobei die vorübergehende Beimischung der Stabkernigen durch erneutes Auftreten normaler segmentkerniger Zellen abgelöst wird. Die Eosinophilen pflegen zu Beginn zu fehlen, kehren aber vor Eintreten der Krise zurück. Im lymphatischen Bild löst die nachfolgende Lymphocytose die anfangs bestehende relative Lymphopenie ab.

Ohne auf einzelne Beispiele einzugehen, kann zusammenfassend gesagt werden, daß sich, außer den Zeichen hoher *Reizempfindlichkeit*, in denen wir, wie an anderer Stelle für die rheumatischen Erkrankungen gezeigt wird, die wichtigsten *klinischen* Zeichen einer allergischen Erkrankung sehen, bei der croupösen Pneumonie Gesetzmäßigkeiten finden, die mit einer gewissen Eindringlichkeit an den fast mathematischen Ablauf anaphylaktischer Reaktionen erinnern.

Wenn wir, wie oben angedeutet, dazu neigen, in der croupösen Pneumonie eine allergische Erkrankung zu sehen, dann um so mehr, als sich uns immer wieder zeigt, daß, je höher die Reizempfindlichkeit, je intensiver also die Antigen-Antikörperreaktionen im Körper ablaufen, desto besser die prognostische Bewertung ausfällt.

Ist der Körper auf Grund irgendwelcher Einwirkung nicht in der Lage, in für ihn „zweckmäßiger" Weise, d. h. hyperergisch zu reagieren, so sehen wir häufig Verlaufsformen der Lungenentzündung, die bei oberflächlicher Betrachtung, vor allem im Beginn der Erkrankung, das Bild einer typischen, prognostisch relativ gut zu bewertenden Pneumonie zu bieten scheinen, in Wirklichkeit aber weder in ihrem klinischen Bild noch in ihrem pathologisch anatomischen Befund dieser entsprechen.

Auch diese Pneumonien haben in den meisten Fällen den so charakteristischen steilen Fieberanstieg, verbunden mit schlagartiger Lappeninfiltration, die aus voller Gesundheit heraus erfolgt, also scheinbar mit einem Beginn, der dem der croupösen Pneumonie gleicht.

Im Gegensatz zu dem geschilderten Bild der croupösen Pneumonie steht aber schon das völlig blasse, cyanotische Aussehen der Kranken. An Stelle der höchsten Erregung besteht hier vollständige Niedergeschlagenheit. Die Patienten liegen matt im Bett, auf Anspruch wird in den meisten Fällen nicht reagiert, im Gegenteil, es besteht darüber hinaus manchmal Benommenheit, der aber das Erregte der croupösen Pneumonie fehlt. Die oberflächliche Atmung hat ebenso wie der Puls

eine geringe Frequenz. Auffallend ist das häufige, den Eindruck des Schwerkranken noch verstärkende Stöhnen. Die Augen können matt und ausgesprochen trocken sein. Auch bei der croupösen Pneumonie können die Schleimhäute trocken werden, weil der Verbrauch im Wasserhaushalt namentlich auf Grund des hohen Fiebers sehr groß ist und durch zugeführtes Wasser nicht genügend gedeckt werden kann. In unserem Falle kommt es aber trotz genügender Wasserzufuhr zur Entstehung eines Wasserdefizits, womit die Gefahr der Schleimhautentzündung steigt. Im ganzen bietet sich uns der Anblick völligen Darniederliegens, der Appetit ist auffallend schlecht, Getränke und Speisen werden freiwillig nur in geringem Maße aufgenommen. Das sonst für die kindliche Pneumonie fast pathogonomische Nasenflügeln ist nur angedeutet oder fehlt.

Klinisch findet sich bei perkutorischer und auskultatorischer Untersuchung oft zu Beginn überhaupt kein Befund, in anderen Fällen ist ein Befund ausschließlich über dem befallenen Lappen zu hören, wobei das Bronchialatmen amphorischen Charakter annehmen kann. Immer wieder zeigte sich in den von uns beobachteten Fällen, daß weder über dem zugehörigen Unterlappen noch über der anderen Thoraxseite bronchitische Geräusche zu hören waren. Lehrbuchmäßig wird im allgemeinen angegeben, daß beim Zusammenfließen von Bronchopneumonien zu einer Lappeninfiltration, entsprechend der Entstehungsart, zum mindesten bronchitische Geräusche wahrnehmbar sein müssen. Diese immer wiederkehrende Vorstellung bedarf der Korrektur.

Die Röntgenbilder — bei den unten angeführten Krankengeschichten wurden alle Bilder am 1. oder 2. Krankheitstage aufgenommen — zeigen eine massive Verschattung eines Lappens, die meist schlagartig einsetzt. Geschieht dies nicht, so beginnt die Infiltration nie an den für die croupöse Pneumonie gesetzmäßig zu erwartenden Stellen der Lunge, sondern z. B. mitten im rechten Oberlappen, um sich dann regellos auszubreiten. In ebenso vielen anderen Fällen springen die Prozesse von einem Lungenlappen auf den anderen über, bei gleichzeitig röntgenologisch nachweisbarer Pleurabeteiligung, immer aber ist in kurzer Zeit ein ganzer Lappen befallen.

Als wichtigstes Merkmal dieser Pneumonieform erscheint uns jedoch eine deutliche Lappenvergrößerung, die sich z. B. im Röntgenbild des rechten Oberlappens am besten zeigt. Die Lappenbegrenzung verläuft in einer Linie, die von innen nach lateral horizontal oder abfallend zieht und somit nicht der bei der croupösen Pneumonie bestehenden Lappenverkleinerung entspricht. Gewöhnlich ragt die Verschattung noch in das mittlere Drittel des rechten Lungenfeldes. Auffallend ist weiterhin die gleichmäßig scharfe Konturierung dieser Linie.

Lebervergrößerungen sind zu Beginn nicht nachweisbar. Erst im Verlauf der Krankheit stellen sie sich ein, und zwar einmal in dem Maße,

wie der Herzmuskel nachläßt, dann aber auch durch hier sicher toxische Schädigung, die auf dem Sektionstisch nachweisbar ist.

In den von uns untersuchten Blutbildern handelt es sich entweder um eine geringe Leukocytose oder um eine primär vorhandene bzw. später plötzlich auftretende Leukopenie. Bei dem unten erwähnten Kind G. F. wurde ein vorübergehendes Ansteigen der absoluten Leukocytenzahl bei Wiederauftreten der Eosinophilen beobachtet, am Tage vor der endgültigen Einschmelzung des Abscesses setzt ein erneuter Leukocytensturz bei Wiederabsinken der Eosinophilen ein. Bei der

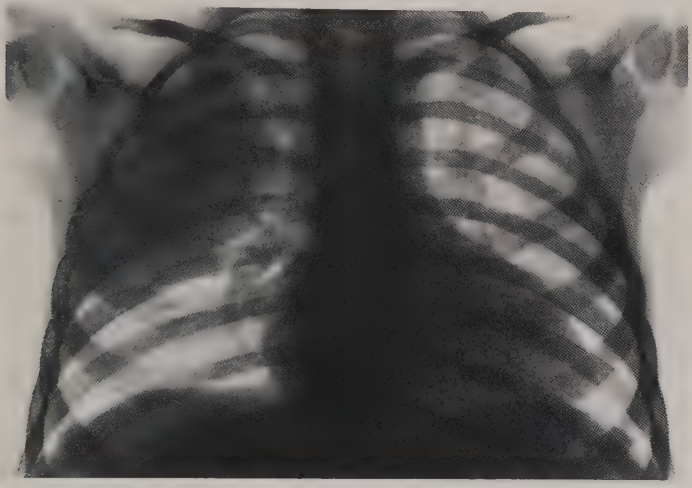


Abb. 1. Kind G. F., 4 J. Lobäre Infiltration des rechten Oberlappens bei Grippepneumonie. Vergrößerung des Lappens ist deutlich.

weiteren Differenzierung konnten keine wiederkehrende Befunde erhoben werden, außer der Durchbrechung der bei der croupösen Pneumonie gültigen Gesetzmäßigkeit, worin auch *Stettner* ein prognostisch schlechtes Zeichen sieht.

Bei den zur Sektion kommenden Fällen werden, wie aus den Sektionsprotokollen hervorgeht, *eitrige, konfluierende bronchopneumonische Herde mit Neigung zur Bildung von Absceßherden* gefunden. Als Beispiel und zur besseren Veranschaulichung seien im folgenden einige besonders typische Krankengeschichten angeführt.

G. F., 4 Jahre alter Junge. 14 Tage vor der Klinikaufnahme erkrankte der Junge mit Durchfall, Klagen über Leibschmerzen, Abgang mehrerer Ascariden. Am Tage vor der Klinikaufnahme tritt plötzlich hohes Fieber, mit Bewußtlosigkeit, Krämpfen und Erbrechen auf. Bei der Einweisung ist der Junge benommen, außerordentlich unruhig. Er macht im ganzen einen ausgesprochen schwerkranken Eindruck und sieht blaß, cyanotisch aus. Der Hautturgor ist schlecht, an beiden Oberschenkeln finden sich kleine petechienartige Hautblutungen. Wesentliche Drüsenvergrößerungen bestehen nicht. Thorax und Extremitäten sind kräftig

entwickelt. Am Thorax fallen keinerlei Größenunterschiede der beiden Seiten auf. Herztöne sind überallen Ostien rein zu hören, Herzgrenzen nicht verbreitert. Über beiden Lungen findet sich vesiculäres Atmen, keinerlei Klopfschalldifferenz, die Lungengrenzen liegen in Höhe des 11. B.W.D. — Der Leib ist weich, Leber am Rippenrand fühlbar, Milz nicht palpabel. Neben einem deutlichen Dermographismus besteht deutlicher Meningismus, Kernig +, Brudz. +, Pupillenreaktion beiderseits verlangsamt, aber gleichmäßig. — Die Zunge zeigt einen völligen weiß-grauen Belag, Rachen und Tonsillen beiderseits gerötet. Es wird wiederholt schleimig-blutiger Stuhl entleert. Im Urin läßt sich Eiweiß, Zucker und Urobilinogen nicht nachweisen, im Sediment keine Formelemente. — Das Blutbild zeigt eine Leukocytenzahl von 10500, bei 56% Segm., 35% Lymph., 9% Stabk., keine Eosinophilen. Bei der Röntgenaufnahme zeigt sich eine dichte Verschattung des rechten Oberlappens, mit scharfer unterer Begrenzung, die nach lateral unten verläuft; im ganzen erscheint der Lappen vergrößert. — In den nächsten Tagen ist der Junge fast dauernd benommen, neben dem blassen Aussehen fallen die halonierten Augen auf, der Hautturgor ist weiterhin schlecht. Vorübergehend besteht Ansprechbarkeit, doch fällt die außerordentlich matte Art, mit der der Junge im Bett liegt, auf. Die Temperatur schwankt zwischen 39 und 40°. Das Blutbild zeigt jetzt eine Leukopenie von 5200; 56% Segmentk., 27% Lymph., 12% Stabk., 5% Monocyten, keine Eosinophilen. — Am 8. und 9. Krankheitstage steigt die Leukocytenzahl erst auf 9800, dann auf 15600. Über den Lungen ist weder auskultatorisch noch perkutorisch ein Befund zu erheben. Das Kind schläft viel. Am 9. Tage sinkt die Temperatur vorübergehend auf 37,3°. Am 12. Krankheitstage besteht erstmalig während des ganzen Tages keine Fiebertemperatur, das Kind ist im ganzen frischer und ansprechbar. Im weißen Blutbild finden sich 65% Segmentk., 26% Lymph., 6% Stabk., 1% Monocyten, 2% Eosinophile. Über der rechten Axilla ist deutlich bronchiales Atmen zu hören. — Am 16. Krankheitstage fallen die Leukocyten auf 7000; 55% Segmentk., 40% Lymph., 4% Stabk und 1% Eosinophile. Am folgenden Tage setzt ein leichter Temperaturanstieg ein, die Leukocyten sind auf 5000 abgesunken. Über dem rechten Oberlappen ist Bronchophonie, Bronchial- bis amphorisches Atmen zu hören. Bei der Röntgenaufnahme zeigt sich im rechten Oberfeld eine oval umschriebene Aufhellung, die einem *Absceß* entspricht. Bei ansteigender Temperatur verschlechtert sich in den nächsten Tagen das Befinden bei gleichbleibendem Blutbild. Es wird eitriges Sputum entleert. — Vom 26. Krankheitstage Besserung des Zustandes, röntgenologisch deutlich Verkleinerung der Absceßhöhle. — Am 35. Tage sind über den Lungen noch vereinzelte grobblasige Rasselgeräusche zu hören, normales Blutbild. Bei der Röntgenkontrolle sind noch Reste einer streifigen Verschattung zu sehen. Sehr gutes Allgemeinbefinden, Entlassung nach Hause.

H. S., 2 Jahre alter Junge. 14 Tage vor der Klinikaufnahme Appetitlosigkeit und Husten. 2 Tage vorher sehr unruhig bei gleichzeitig einsetzendem hohen Fieber. 15. 8. Bei der Klinikeinweisung zeigt die Temperatur 40°, das Kind ist außerordentlich unruhig. Blasses, gelbliches Aussehen, bei eingesunkenen, zurückliegenden Augen. Nasenflügeln, weinerliche Stimmung. Der ausgesprochen schlaffe Turgor und Elastizitätsverlust der Haut fallen auf. — Die rechte Thoraxhälfte erscheint etwas schmäler als die linke. Lungengrenzen beiderseits zwischen 9. und 10. B.W.D. Über dem rechten Oberfeld Dämpfung, die nach unten zu abnimmt. Rechts oben Bronchialatmen, nach unten zu in verschärftes Atmen übergehend. Vereinzelte feinblasige R.G.s rechts oben, über der übrigen rechten Lunge und links vesiculäres Atmen. Herzbefund ohne Besonderheiten. Leber etwas vergrößert. Rachen gerötet, Zunge weiß belegt. Bei der Durchleuchtung zeigt sich eine dichte Verschattung des rechten Oberfeldes mit scharfer unterer Begrenzung. Der Oberlappen erscheint vergrößert. Blutbild 15400 Leukocyten, Segmentk. 52%, Stabk. 14%, Lymph. 28%, Monocyten 6%. — 16. 8. Kind ist auffallend apathisch,

zunehmende Klopfschallverkürzung auf der rechten Seite, die jetzt auch auf das Unterfeld übergeht. Röntgenologisch findet sich eine unveränderte Verschattung im Oberfeld, Verschleierung des rechten Unterfeldes. Der rechte Zwerchfellrippenwinkel ist ausgefüllt, breiter Pleurarandschatten. Es ist ein Pleuraerguß hinzugekommen. Abfall der Leukocyten auf 8000, Zunahme der Leberschwellung. — 18. 8. Völliger Verfall des Kindes. Bei verstrichenen Zwischenrippenräumen erscheint die rechte Thoraxhälfte jetzt stark verbreitert. Röntgenologisch finden sich starke Verschattungen im Unterfeld. — 19. 8. Völlige Benommenheit des Kindes. Toxischer Allgemeinzustand, Puls kaum fühlbar. Nachmittags Exit. let. Bei der Sektion findet sich eine Pneumonie im ganzen rechten Ober- und Unterlappen und im kranialen Drittel des rechten Mittellappens, mit sero-fibrinöser eitriger Pleuritis. Keine Pericarditis interna. Trübung der parenchymatösen Organe. Mäßige Dilatation der linken Herzkammer.

L. Z., 3 Jahre altes Mädchen. In der Nacht vor der Klinikaufnahme ist das 3jährige Mädchen plötzlich mit hohem Fieber und Erbrechen erkrankt. Vorübergehend traten leichte Krämpfe auf. Einweisung wegen Verdacht auf Meningitis. Bei der Aufnahme ist das Kind im Zustand schwerer Cyanose, auf Anspruch reagiert es nur sehr schlecht. Bei der Besichtigung fällt die cyanotische Verfärbung der Haut vor allem an den Extremitäten auf. Angedeutetes Nasenflügelatmen. Das Kind liegt ausgesprochen matt und apathisch in seinem Bett. Die Herzaktion ist beschleunigt, Töne rein, keinerlei Geräusche. Über dem rechten Oberlappen deutliche Dämpfung abschließend mit der Grenze des Lappens, hinten rechts oben leicht angedeutete Dämpfung. Über der übrigen rechten Lunge findet sich ebenso wie links heller Klopfschall. Über dem rechten Oberlappen hört man vorne wie hinten vereinzelte mittelblasige R.G.s, über der ganzen übrigen Lunge reines vesiculäres Atmen, keinerlei path. Geräusche. — Die Leber ist nicht vergrößert, Milz nicht tastbar. Sämtliche Reflexe sind gut auslösbar, es besteht eine geringgradige Überempfindlichkeit der beiden Oberschenkel. Trommelfell beiderseits blaß, keine Drüsenschwellung im Kieferwinkel, Tonsillen hochrot geschwollen. Schleimstraße. — Blutbild: 18800 Leukocyten, 50% Segmentk., 29% Stabk., 15% Lymph., keine Eosinophilen. Urin o. B. — Röntgenbefund: Dichte Verschattung des rechten Oberlappens mit deutlicher unterer Grenze, der ganze Lappen erscheint vergrößert. Am folgenden Tage Temperatursturz auf 36,2, allgemeiner Kolaps. Leukos 14000, starke Cyanose, schlaffer Hautturgor. Pulsaktion verlangsamt, gut unterdrückbar. Kind ist nicht ansprechbar. — Am 4. Krankheitstage erneuter Temperaturanstieg auf 40,2, über den Lungen der gleiche Befund. Zunge auffallend trocken. Weiterbestehende Cyanose, Puls klein. — Am 7. Krankheitstag zeigt sich röntgenologisch eine totale Verschattung des rechten Oberlappens wie zu Beginn. Bewußtlosigkeit dauert an, kein Ansprechen auf Cardiaca, Temperatur schwankt zwischen 39 und 40°. — Am 10. Krankheitstage wird die Atmung im Laufe der Nacht plötzlich frequent, sehr oberflächlich. Pulsaktion sehr schlecht. Röntgenologisch findet sich ein totaler Pneumothorax mit einem niedrigen Exsudatspiegel. Bei der vorgenommenen Drainage nach *Bülau* entleert sich massenhaft Eiter. — Am 11. Krankheitstage Exit. let. — Sektionsbefund: Zustand nach *Bülau*-Drainage im 8. I.C.R., disseminierte hämorragische eitrige teilweise karnifizierende Bronchopneumonie im rechten Unterlappen mit Abceßbildung im rechten Oberlappen. Fibrinös-eitrige Begleitpleuritis, Emphyem operativ abgeflossen. Stat. infekt. Kath. eitrige Tracheobronchitis. Milzschwellung, parenchymatöse Degeneration aller Organe und Verfettung der Leber und Nieren. Allgemeine Anämie.

In allen Fällen sind es also eine Reihe bestimmter Symptome, die uns schon zu Beginn der Erkrankung auffielen und die die vorliegenden Pneumonien *grundsätzlich* von der croupösen Pneumonie abtrennen.

Hierher gehört in erster Linie das prognostisch so ungemein wichtige, im Gegensatz zur croupösen Pneumonie stehende *Aussehen* der Kranken.

Gemeinsam mit der von uns als weiteres wichtiges Kriterium aufgestellten, röntgenologisch nachweisbaren *Lappenvergrößerung* weisen uns Blutbild, Temperaturverlauf auf die zu erwartenden Komplikationen hin, wie sie uns in den letal verlaufenden Fällen auch pathologisch-anatomisch bestätigt wurden; bei denen, die in Heilung ausgingen, waren entweder Einschmelzung in Form einer Absceßhöhle oder mehrere kleine Kavernen nachweisbar.

Am auffallendsten ist zweifellos die Eigenart der Infiltration im Zusammenhang mit dem pathologisch-anatomischen Bild. *Ein Lappen* wird schlagartig befallen, während über den übrigen Lungenabschnitten keinerlei Zeichen einer fibrinös eitrigen Bronchitis zu finden sind, wie sie sonst für vorliegende Bronchopneumonien charakteristisch zu sein pflegen.

In sehr eindrucksvoller Weise konnten wir gleiche Beobachtungen in zwei anderen Fällen machen. Einmal handelt es sich um ein Mädchen, das sich, nachdem es in voller Gesundheit seinen Eltern Essen gebracht hatte, auf dem Acker hinsetzte und dann plötzlich nicht mehr imstande war, sich zu erheben. Nach dem Transport in die Klinik wurde hier eine Infiltration des ganzen linken Unterlappens festgestellt bei gleichzeitig sich entwickelndem *Landry*schem Symptomenkomplex. Die später erfolgende Sektion ergab eine Bronchopneumonie im linken Unterlappen, ohne daß sich im Gehirn oder Rückenmark die geringsten Zeichen einer Poliomyelitis fanden.

Im anderen Fall wurde ein 11jähriges Mädchen in die Klinik eingewiesen, bei der nach unbestimmten katarrhalischen Erscheinungen plötzlich Fieber auftrat. In der Klinik konnte eine vollständige Infiltration der linken Lunge nachgewiesen werden, im Verlauf der nächsten Tage entwickelte sich ebenfalls der *Landry*sche Symptomenkomplex. Durch die Sektion wurde später festgestellt, daß es sich um eine Bronchopneumonie der linken Lunge gehandelt hat. Gehirn und Rückenmark zeigten poliomyelitische Veränderungen.

An Hand dieses Falles kamen wir damals zu dem Schluß, daß zum Zusammenfallen von Poliomyelitis und Pneumonie eine zeitlich aufeinanderfolgende Doppelinfektion mit Virus plus Pneumokokken notwendig sei. Erst nach schwerer Schädigung des Körpers durch das Virus, einmal Poliomyelitisvirus, in den anderen Fällen das Grippevirus, kann es zum schlagartigen Auftreten einer massiven Lungeninfiltration kommen. Das Virus wirkt als Schrittmacher und begünstigt je nach Anwesenheit Pneumokokken oder Streptokokken bei der haftenden Infektion.

Im Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen bei sicher bestehender Allergie.

Langer beschreibt einen Fall, in dem bei einem Kind, das eine epituberkulöse Infiltration eines Lappens durchgemacht hatte, nach einer, Monate später ausgeführten, Tuberkulinreaktion sofort eine Infiltration des gleichen Lappens wieder eintrat.

Duken sah nach Verabreichung von Tuberkulin bei einer in allen Lungenlappen bestehenden miliaren Aussaat eine schlagartig einsetzende Verschattung, die einer gutartigen und sich zurückbildenden Infiltration entsprach. (Es handelt sich also nicht etwa um eine jener durch Tuberkulin hervorgerufenen und zur Verkäsung führenden Infiltrationen der Tuberkulinära aus der *Koch*schen Zeit.)

Waldbott berichtet über ganzlappige Infiltrationen bei Tieren, die einen anaphylaktischen Shock nach einer Antigeninjektion überstanden.

Ohne hier auf die Frage einzugehen, welcher Art die Antigen-Antikörperreaktion im einzelnen bei der croupösen Pneumonie sind, möchte ich noch kurz darauf hinweisen, daß *Erös* in Übereinstimmung mit einer Reihe anderer Autoren ausdrücklich feststellt, daß die jeweilige Erscheinungsform der Pneumonie nicht abhängig ist von einem bestimmten Pneumokokkentyp. Er gibt nicht nur die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Alter des Organismus und Ablauf der pneumonischen Entzündung zu, sondern weist ausdrücklich auf die Abhängigkeit von „Immunitätszustand" und Pneumonie hin.

Joppich sieht die von uns geschilderten Erscheinungen der Pneumonie als Fernwirkungen eines bestimmten Toxins an, ohne aber über die Wirkungsweise und Natur dieses angenommenen Toxins etwas aussagen zu können. Mit dem von ihm verabreichten Rekonvaleszentenserum erreichte er innerhalb weniger Stunden einen krisenhaften Temperaturabfall, ohne eine wesentliche Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses. Unabhängig und unter anderen Voraussetzungen sind wir zu den gleichen Beobachtungen mit dem Rekonvaleszentenserum gekommen wie *Joppich*. Ausdrücklich wird von ihm auf die Schwierigkeit einer Erklärung für die natürliche Krise der normal und unbeeinflußt verlaufenden Pneumonie hingewiesen, wie sie besteht, wenn man z. B. als Ursache hierfür das plötzliche massenhafte Auftreten von Antitoxinen annimmt, wie es u. a. auch *Gundel* tut.

Uns erscheint aber gerade die von *Joppich* wie von uns gezeigte Wirkungsweise des Rekonvaleszentenserums ein weiterer Beweis für die allergische Natur der Pneumonie.

Voß ist es gelungen, an dem Beispiel der Serumkrankheit zu beweisen, daß die Gesetze der inversen Anaphylaxie auch auf den Menschen übertragbar sind. Hiermit wurde nicht nur der erneute Beweis für die mögliche Gleichsetzung zwischen Anaphylaxie und menschlicher Allergie erbracht, sondern vor allem auch eine Reihe neuer Gesichtspunkte über das Wesen allergischer Krankheit. Mit Hilfe des „Rekonvaleszentenserums" von Serumkranken wurde von *Voß* gezeigt, daß es möglich ist,

bei Kindern, die mit Diphtherieserum behandelt wurden, die zu erwartende Serumkrankheit, das Äquivalent des anaphylaktischen Shocks, auf einen beliebigen Zeitpunkt nach erfolgter Sensibilisierung vorzuverlegen. *Wir sehen daher in der nach Verabfolgung von Rekonvaleszentenserum an Pneumoniekranke erfolgenden Vorverlegung der Krise nichts anderes als die mit Hilfe der inversen Anaphylaxie zu einem beliebigen Zeitpunkt induzierte anaphylaktische Reaktion.*

Sieht man von den Fragen ab, die zur Zeit vom Standpunkt der bakteriologischen und serologischen Betrachtungsweise gesehen, noch bestehen, so kommt man von seiten der *Klinik* unbedingt zu der Auffassung, daß es sich bei der croupösen Pneumonie um eine Hyperergie, also eine echte menschliche Allergie handelt.

Im Gegensatz zu dieser anaphylaktischen Pneumonie stehen die von uns geschilderten Grippepneumonien, die nichts Hyperergisches in sich haben, deren Ablaufsform die gleiche Regellosigkeit wie viele, banale Infektionen zeigt.

Der echten croupösen, also anaphylaktischen Lappenpneumonie stellen wir die lobäre Grippepneumonie gegenüber.

Abschließend sei noch kurz auf die Folgerungen eingegangen, die sich für den behandelnden Arzt ergeben.

Schon am 1. oder 2. Krankheitstage sind wir in der Lage, über die gute oder schlechte Prognose, bei der letzteren zum mindesten über zu erwartende, schwerste Komplikationen, Auskunft zu geben. Darüber hinaus wird unser therapeutisches Handeln weitgehend beeinflußt werden, wenn wir wissen und in Rechnung stellen, daß Gesetzmäßigkeit und Empfindlichkeit bei der croupösen Pneumonie Ausdruck hyperergischer, d. h. zweckmäßiger Antwort sind; Ungesetzmäßigkeit und mangelnde Empfindlichkeit aber Zeichen drohender Gefahr bedeuten.

Im ersten Falle werden wir uns äußerste Zurückhaltung in unserer Therapie auferlegen, wobei wir von dem Gedanken ausgehen, daß jeder stärkere therapeutische Eingriff, sei es auf chemischer oder physikalischer Grundlage, in der Lage sein könnte, die günstige Reaktionslage des Körpers zu verschlechtern. Als obersten Behandlungsgrundsatz werden wir die Forderung nach weitgehendster Ruhe aufstellen; unter Umständen muß bei zu starken Delirien für eine vorsichtige Senkung der zu hohen Temperatur Sorge getragen werden. Mit Rücksicht auf die gleichzeitige Leberreaktion ist fett- und eiweißarme Ernährung, bei reichlicher Vitamin- und Kohlehydratzufuhr notwendig. Letztere erfolgt am besten in Form von frischen Fruchtsäften, allerdings unter Einschränkung des Citronensaftes, der, zu reichlich verabreicht, leicht eine ungünstige Beeinflussung des Magens nach sich zieht. Zur sorgfältigsten pflegerischen Betreuung des Kranken gehört vor allem auch die Mundpflege. Selbstverständlich ist in den meisten Fällen Freiluftbehandlung angezeigt; zur Bekämpfung des Wassermangels empfiehlt sich in Ausnahmefällen Flüssigkeitszufuhr

durch subcutane oder intravenöse Traubenzucker- + Kochsalzinfusionen. Beruhigungsmittel sind ebenso wie Herzmittel in der Regel nicht notwendig, letztere können höchstens beim Einsetzen der Krise angewendet werden.

Sind aber schon zu Beginn die beschriebenen, Besorgnis erregenden, auf das Vorliegen einer Grippepneumonie hinweisenden Symptome vorhanden, so muß möglichst frühzeitig unter dem vollen Einsatz aller therapeutischen Erfahrung versucht werden, eine weitere Verschlechterung und Belastung des Allgemeinzustandes, vor allem des Kreislaufes, zu verhindern. Hier ist in erster Linie die wiederholt anzuwendende Bluttransfusion, unter Umständen, im Anschluß an einen Aderlaß, zu erwähnen, neben fortlaufender Verabreichung von antibactericiden und kreislaufstützenden Mitteln, unter letzteren der Traubenzucker. Die Aussichten für eine Heilung sind trotzdem außerordentlich schlecht, den günstigsten Ausgang stellt meistens noch der sich an einer Stelle der Lunge bildende Absceß dar, im Gegensatz zum Auftreten kleiner multipler Absceß- bzw. Nekroseherde.

Das Schicksal des Kranken wird in vielen Fällen davon abhängen, ob es frühzeitig gelingt, die notwendige Unterscheidung zwischen echter croupöser oder Grippepneumonie zu treffen, und die sich daraus ergebenden therapeutischen Folgerungen zu ziehen.

Wichtig erscheint uns in jedem Falle, daß zwischen den beiden Pneumonieformen unterschieden und die so notwendige Abgrenzung, so streng wie möglich vorgenommen wird.

Literatur.

Duken: Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk. Hamburg **1928**. — Erg. inn. Med. **39**. — Siehe dieses Heft. — *Engel:* Klin. Wschr. **1933 I**, 96. — Z. Kinderheilk. **53**, 213 bis 232. — *Erös, Gyure* u. *Kramer:* Arch. Kinderheilk. **93**, 161. — *Gundel:* Klin. Wschr. **1933 I**, 89. — *Joppich:* Jb. Kinderheilk. **149**, 1—39 (1937). — *Lauche:* Klin. Wschr. **1933 I**, 92. — *Renaud:* Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 167. — *Rößle:* Klin. Wschr. **1933 I**, 574. — *Simon:* Zur Frage der pneumotropen Eigenschaft des Poliomyelitisvirus, Heidelberg 1937. — *Stettner:* Z. Kinderheilk. **43**, 122. — *Voß:* Siehe dieses Heft. — *Waldbott:* J. of Pediatr. **6**, 229—233 (1935). — *Wiskott:* Zur Pathogenese, Klinik und Systematik der frühkindlichen Lungenentzündungen. Berlin: S. Karger 1932. — Klin. Wschr. **1933 II**, 1393—1397.

Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.

(Aus der Heidelberger Universitäts-Kinderklinik [Leiter: Prof. *J. Duken*].)

Inverse Anaphylaxie beim Menschen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Überempfindlichkeitserscheinungen beim Menschen.

Von

Ernst A. Voss,

Oberarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. März 1938.)

I.

Unsere Vorstellungen über die Vorgänge bei allergischen Phänomenen sind, seitdem man sie zu der ursprünglich von *Richet* beschriebenen Anaphylaxie in Beziehung gesetzt hat, durch eine große Reihe von verschiedenartigen Experimenten im Reagensglas und am Tier erheblich bereichert worden, so daß man dem Verständnis der spezifischen Überempfindlichkeit, wenn auch nicht in ihren letzten Folgerungen, so doch in vielen wesentlichen Punkten nähergerückt ist.

Das für die Erklärung des Mechanismus der Anaphylaxie fundamentale Experiment, der klassische anaphylaktische Versuch in seinen beiden Formen, kann hinsichtlich der Technik als zu bekannt vorausgesetzt werden, um im einzelnen hier auseinandergesetzt werden zu müssen. Die Sensibilisierung des Versuchstieres kann aktiv durch intravenöse, subcutane oder intraperitoneale Einverleibung eines Antigens oder passiv durch Zuführung des Antikörpers in Form von Blut bzw. Serum eines vorher aktiv präparierten Tieres der gleichen oder einer verwandten Art erfolgen. Es wird dadurch ein anaphylaktischer Zustand erzeugt, der sich bei der Erfolgsinjektion des gleichen Antigens als akuter oder protrahierter anaphylaktischer Shock äußert. Es läßt sich beweisen, daß der Shock durch die Reaktion des Antikörpers, der im Organismus gebildet bzw. den passiv präparierten Tieren durch die erste Injektion zugeführt wurde, mit dem Antigen der Erfolgsinjektion zustande kommt. Diese Antigenantikörperreaktion steht im Mittelpunkt aller Überlegungen und Beweisführungen hinsichtlich des Anaphylaxieproblems.

Der Shock läuft unabhängig von dem zur Sensibilisierung verwandten Stoff jedesmal gleichartig ab; für jede Tierart werden eine Reihe von Organen in gesetzmäßiger Weise bevorzugt. Geeignete Dosierungen ergeben regelmäßig analoge Abwandlungen des Verlaufs.

Der klassische anaphylaktische Versuch gibt uns Auskunft über das Zustandekommen einer Antigenantikörperreaktion, nicht aber über die Wirkung der Reaktion auf die Organe. Hier entstehen Schwierigkeiten

und Meinungsverschiedenheiten. Man muß annehmen, daß der Antikörper von Zellen des Organismus gebildet und ins Blut abgegeben wird, der Ort der Entstehung bleibt dabei noch unerkannt. Die Anwesenheit des anaphylaktischen Antikörpers im Blut allein genügt aber nicht bei Zuführung des Antigens zur Bildung der angenommenen histaminähnlichen (H-Substanz) Substanz, die ihrerseits die giftige Wirkung auf die Gewebe und namentlich deren Capillaren ausübt. Im Reagensglas läuft nämlich wohl die Antigenantikörperreaktion ab, wobei sich ein Präcipitat bildet; die H-Substanz, die in vivo stets vorhanden ist, läßt sich aber weder im Sediment noch in der darüberstehenden Flüssigkeit nachweisen, man kann auch weder mit dem einen noch mit dem anderen Stoff, noch mit beiden Stoffen gemeinsam anaphylaktische Symptome zustande bringen, andererseits lassen sich diese Symptome an gespülten, also blutfreien Organen (*Schultz-Dale*scher Versuch) eines sensibilisierten Tieres mit Hilfe des Antigens erzeugen. Man bedarf also der Hilfe lebender Zellen oder anders ausgedrückt, der „humorale" Antikörper muß erst zellständig, „fix" geworden sein. Damit ist auch die „Latentzeit der passiven Anaphylaxie", d. h. das Intervall zwischen passiver Präparierung und Eintreten des anaphylaktischen Zustandes erklärt. Der Gehalt des Blutes an (freiem) Antikörper kann durch mannigfache Umstände Schwankungen unterworfen sein. Trotz niedrigsten Antikörpertiters oder sogar gänzlichen Fehlens im Blut bleibt der Organismus spezifisch überempfindlich. Auch andere sonst unerklärliche Erscheinungen werden durch Zuhilfenahme des Faktors der Zellständigkeit eher verständlich. An erster Stelle wäre hier das *Arthus*sche Phänomen, örtlich begrenzte Reaktion in Form von höchster Entzündung, die bis zur Nekrose führen kann, zu nennen. Ferner das, was man als Shockorgane zu bezeichnen pflegt, nämlich die Beobachtung, daß bei Tieren gleicher Art immer wieder die gleichen Organe bevorzugt reagieren, also in stärkerem Maße als andere den Antikörper an ihre Zellen zu fixieren vermögen. Und schließlich die Erfahrung, daß zur passiven Präparierung nur homologes Serum mit Erfolg angewandt werden kann.

Unter diesen Vorbemerkungen muß zum Verständnis der späteren Besprechung der eigenen Untersuchungen eine Modifikation des klassischen anaphylaktischen Experiments erwähnt werden, die umgekehrte oder *inverse Anaphylaxie*. Hierbei werden die Tiere unmittelbar nach der Antigeninjektion ohne Latenzperiode überempfindlich gegen die Erfolgsinjektion eines homologen antikörperhaltigen Serums; sie reagieren ebenfalls mit einem anaphylaktischen Shock. In mancher Beziehung herrschen aber nicht ganz analoge Verhältnisse. Meerschweinchen, die bei der typischen Anaphylaxie hinsichtlich Spezifität der Antikörperbildung, Sensibilisierbarkeit und Gleichmäßigkeit der Shockreaktionen weitaus am besten geeignet sind, ließen sich erst in neuester Zeit und unter exzeptionellen Bedingungen umgekehrt sensibilisieren. Während der Versuch

den meisten Autoren trotz ausgedehnter Bemühungen mißlang, konnten *Kellet* und 1937 *Zinsser* und *Enders* anaphylaktische Symptome auf diese Weise erzeugen. Außerdem ließ sich bei jungen Kaninchen und später bei weißen Mäusen die inverse Versuchsanordnung mit Erfolg demonstrieren *(Opie* und *Furth* ferner *Schiemann* und *Meyer)*. Die Reaktionen liefen dabei aber alle langsamer und milder ab, letaler Shock wurde nur bei den weißen Mäusen und nur mit Dosen, die das Vielfache der bei der passiven Anaphylaxie verwandten betrugen, erzielt. Wichtig ist dabei, daß Tiere nach subletalen Dosen des Antiserums spezifisch desensibilisiert waren, d. h. sie reagierten auf eine zweite Injektion auch großer Mengen von Antiserum nicht mehr.

Die Erörterungen darüber, ob die Zurechnung dieser Erscheinungen zur Anaphylaxie als gegeben anzusehen sind oder nicht, sind im bejahenden Sinne entschieden worden. Diese Feststellung ist deshalb von wesentlicher Bedeutung, weil sie zwangsläufig zu einer Erweiterung des ursprünglichen Begriffes der Sensibilisierung führt. Diese besteht nach unseren Vorstellungen in der Bildung bzw. der passiven Zuführung von Antikörpern mit nachfolgender Fixierung an lebende Zellen. Unter Berücksichtigung der inversen Anaphylaxie muß es aber genügen, wenn einer der beiden Anteile, entweder fixer Antikörper oder Antigen, letzteres sogar ohne Latenz im Organismus als organspezifisches Eiweiß vorhanden ist. Auf diese Frage wird weiter unten näher einzugehen sein.

Zusammenfassende Betrachtungen über die Ergebnisse des anaphylaktischen Experiments und seiner Modifikationen führten zu einer übersichtlichen Darstellung der Symptome des anaphylaktischen Shocks für die verschiedenen Tierarten und zur Forderung wesentlicher Kriterien, die es ermöglichen, ähnliche Erscheinungen von der Anaphylaxie abzutrennen. Hierzu gehören neben der vielbesprochenen Frage der Spezifität *(Bleyler, Dale, Moro, Weil)* und der Gleichförmigkeit der Shocksymptome für die einzelne Tierart, einschließlich ihrer Unabhängigkeit von der pharmakologischen Eigenschaft des Antigens, vor allem die passive Übertragbarkeit des anaphylaktischen Zustandes und mit einigen Einschränkungen auch die Desensibilisierbarkeit. Im einzelnen wird auf die umfassende Arbeit von *Doerr*, dessen Darstellungen ich im wesentlichen folge, verwiesen.

Die Lösung des Anaphylaxieproblems auf tierexperimentellem Wege befindet sich auf einer hohen Form; zahlreiche Erkenntnisse sind in mühevoller Arbeit gesichert. Wenn auch unsere Vorstellungen über den Mechanismus in ihren letzten Fragen nicht als endgültig, sondern wie *Doerr* ausdrücklich betont, als Versuche einer Lösung anzusehen sind, so ist doch unter den allermeisten Untersuchern eine Einigung über die wichtigsten Anschauungen auf diesem einen großen Gebiet festzustellen. Allgemein hat man sich den Formulierungen *Doerrs* grundsätzlich angeschlossen. Demgegenüber steht die rein klinische Betrachtungsweise

der uns naturgemäß in erster Linie interessierenden allergischen Krankheiten des Menschen, bei denen das Ziel vor Augen stehen müßte, ihre Erscheinungen jedesmal in Einklang zu bringen mit den Erfahrungen und Grundsätzen der Tierexperimentatoren, um sich eine genügend greifbare Vorstellung ihres Mechanismus anzueignen und logische Folgerungen hinsichtlich der Therapie ziehen zu können. Beim Studium der Literatur hat man den Eindruck, daß zwischen diesen beiden Gruppen der Vermittler fehlt. Die ausführliche und übersichtliche Schilderung der Entwicklung der Allergielehre von 1910 bis jetzt, von *C. L. Karrenberg*, zeigt dieses mit großer Deutlichkeit.

Selbstverständlich sind der Betrachtungsweise der menschlichen Allergien vom Standpunkt des Tierexperiments ziemlich enge Grenzen gesetzt. Ganz abgesehen davon, daß die Übertragung der Beobachtungen am Tier auf die Vorgänge beim Menschen jedesmal wieder auf die gleichen, unüberwindbaren Bedenken stößt, zumal ja schon bei verwandten Tierarten fast nie ganz analoge Verhältnisse bestehen, laufen die spontanen allergischen Erscheinungen niemals in der für den Tierversuch charakteristischen gedrängten, prägnanten und damit übersichtlichen Form ab. Nicht nur wird die Beobachtung und Erklärung durch die rein zeitliche Verzögerung der Entwicklung des Zustandes und der durch ihn bedingten Symptome erschwert, sondern die in dieser Zeit unvermeidliche Abwandlung durch nicht kontrollierbare, andersartige Umwelteinflüsse führen auch so weit ab vom Charakter des Experiments, daß verbindliche Schlüsse unmöglich werden können. Außerdem fehlt bei unseren spontanen Überempfindlichkeitserscheinungen fast immer das aufschlußreichste und eindrucksvollste Ereignis des Tierversuchs, der anaphylaktische Shock. Eine so massive Zuführung des Antigens, wie es die intravenöse Erfolgsinjektion beim Tier darstellt, findet ja auch beim Menschen nur ausnahmsweise statt.

Andererseits stehen uns beim Menschen Experimente oder auch nur Vorgänge vom Charakter des Experiments in sehr beschränkter Anzahl zur Verfügung. Die Proben, die sich auf die Erscheinungen der Haut bzw. der Schleimhaut beziehen, sind hinsichtlich ihrer Deutung, wenn nicht ganz einfache Verhältnisse vorliegen, unbeschadet ihrer klinischen Verwertbarkeit immer noch problematischer Natur. Die Bereicherung der Erkenntnisse, die uns dann die Abwandlungen nach dem Vorgang von *Prausnitz* und *Küstner* sowie von *Königstein* und *Urbach* gebracht haben, beziehen sich immer noch lediglich auf eins der wesentlichen Postulate, nämlich den Nachweis des anaphylaktischen Antikörpers. Wenn sie auch die „allergische" Natur eines Zustandes für uns über jeden Zweifel erheben, so zwingen sie uns, allgemein gesehen, doch wieder zu einer Änderung der herkömmlichen Anschauung über die Natur der Antigene und eröffnen damit wieder eine Reihe ungelöster Fragen.

Die Anregungen, die von pathologisch-anatomischer Seite, ich meine die Untersuchungen, die mit dem Namen *Rössle* und seiner Schule zusammenhängen, die Anaphylaxielehre bereichert haben, sind vielleicht die größte Hilfe für die Annäherung der „klinischen" Denkweise an die der Theoretiker. Ohne auf diesen großen Fragenkomplex eingehen zu können, der einschließlich der neuen Nomenklatur wiederum von *Karrenberg* in anschaulicher Weise zusammenfassend dargestellt ist, möchte ich einen Punkt hervorheben: Die Untersuchungen der Entzündungserscheinungen, namentlich am *Arthus*schen Phänomen, zeigen Veränderungen, die *Rössle* selbst als Vorgänge höchster Zweckmäßigkeit bezeichnet, im Sinne eines „Sperrungsmechanismus" mit dem Ziele der Lokalisation der Schädigung. Aber auch für die Fernwirkungen, d. h. für die Erscheinungen, die nach Durchbrechung dieser lokalen Schranke auftreten, lassen sich an bestimmten Organen Veränderungen finden, die in derselben Richtung, nämlich als Sicherungsmechanismus zu deuten sind, und die alle die Tendenz erkennen lassen, die Überschwemmung des gesamten Organismus mit dem Antigen zu vermeiden. *Rössle* schreibt selbst: „Erstens der Kurzschluß des *Arthus*-Phänomens an der Berührungsstelle des Allergens mit dem entzündungsbereiten Mesenchym; wenn trotz der Sperrung durch die Mechanismen der hyperergischen Entzündung Allergen in den Kreislauf flutet, schaltet sich die Sicherung von Milz, Leber und des übrigen „engeren" Uferschutzapparates ein; gerät Allergen noch weiter in den Kreislauf, so wandelt sich die physiologische Anergie der übrigen Endothelien in Hyperergie, und wir bekommen durch Verhaftung des lebenden oder toten Giftes an die Intima die verschiedenen Gefäßwandgranulome. Schlägt endlich durch Versagen der hyperergischen Zündung der Gefäßwand diese letzte Sicherung durch, so dringt das Allergen in die Gewebe und erzeugt, nach seiner Art und der Form der Überempfindlichkeit verschiedenartige Organentzündung."

Diese Lehre von der Zweckmäßigkeit ist natürlich von Seiten der experimentierenden Theoretiker nicht unwidersprochen hingenommen worden. Nachdem besonders *Aschoff, Büchner, Schürmann* die experimentellen Grundlagen und ihre nach ihrer Meinung zu weitgehende Deutung einer Kritik unterzogen haben, lehnt sie *Doerr* mit einer Reihe logischer Argumente ab, die er dahingehend zusammenfaßt, daß „sie (die Lehre) mit der Beobachtung und experimentellen Erfahrung in Widerspruch steht und sich dem biologischen Begriff der Zweckmäßigkeit nicht unterordnen läßt". Der passiv anaphylaktische Versuch und die Möglichkeit seiner Umkehrung, die inverse Anaphylaxie, seien ein Beweis dagegen, daß es sich bei der „hyperergischen" Entzündung um eine tatsächliche Mehrleistung des Gewebes, das ja nach unseren Vorstellungen in diesen Fällen gar nicht „überempfindlich" sein könne, handle. Außerdem sei bei Versuchsanordnungen, die der lokalen Anaphylaxie entsprechen, sichere Desensibilisierung beobachtet worden,

was nur mit der Resorption größerer Antigenmengen trotz des „Sperrungsmechanismus" erklärt werden könne. Dagegen läßt sich einmal einwenden, daß in jedem Falle die Mithilfe lebenden Gewebes für das Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion nicht wegzudenken ist, und daß die sog. Desensibilisierung für die Dauer einer kurzen Zeit nur ein zeitlicher Schutz zu sein braucht, dessen Entstehung auf anderem Wege mit gleicher Wahrscheinlichkeit erklärt werden könnte (s. hierzu auch *Bessau*). Was den Widerspruch mit der experimentellen Erfahrung anlangt, so muß man dem entgegenhalten, daß gerade hier die klinische Erfahrung zu einer vollen Anerkennung führt, wie *Duken* das an einer Reihe von Beobachtungen ausführt. Überhaupt hat es der Kliniker von einem solchen Standpunkt viel leichter, sich Vorstellungen über den Ablauf des allergischen Geschehens zu machen; der scheinbar krasse Widerspruch, daß derselbe Stoff in einem Falle Immunität, im anderen Zustände schwerster Krankheitserscheinungen, ja Lebensgefahr herbeizuführen vermag, wird dadurch etwas gemildert.

Alle anderen Betrachtungsweisen, ob es sich bei einer Krankheit des Menschen um eine solche allergischer Natur handelt, lassen oft genug im Stich. Unsere Beweisführung kann schon an dem ersten Kriterium der anaphylaktischen Reaktion, der Frage der Spezifität, scheitern. Ganz abgesehen von der beim ausgeprägten Krankheitsbild und bei längerer Dauer des Zustandes in der Regel vorhandenen Mitbeteiligung des Zentralnervensystems, deren pathogenetische Bedeutung immer wieder hervorgehoben wird, und abgesehen von den oben erwähnten Umwelteinflüssen, kann die Sensibilisierung komplexer Natur sein, d. h. es sind oft mehrere Antigene im Spiel, die die ursächlichen Zusammenhänge verwischen. Greift man zurück auf das Tierexperiment, so findet man bei Verwendung mehrerer Antigene und großer Dosen zur Sensibilisierung auch hier schon nicht ganz einwandfreie Verhältnisse, die meisten Tierarten bilden in diesem Falle Antikörper, mit denen ganz andere Antigene mitreagieren können, und sogar das Meerschweinchen gibt dann nicht exakte Resultate (*Doerr* und *Bleyler* u. a. m.). Es folgt daraus, daß Antigen und Antikörper nicht ausnahmslos in einem exakten mathematischen Verhältnis stehen müssen, sondern daß die lebende Zelle eine gewisse Abwandlung herbeizuführen vermag. So finden wir beim Menschen häufig andere Reaktionen als wir auf Grund des Tierexperiments zu erwarten berechtigt wären, und wir sind nicht in der Lage zu entscheiden, ob es sich sozusagen um eine falsche Antwort des Organismus handelt, oder ob das zur Untersuchung verwandte Antigen das falsche war. Nur unter Zuhilfenahme der von *Moro* geäußerten Ansicht, daß der Spezifitätsbegriff häufig nur quantitativ und nicht qualitativ aufgefaßt werden darf, können wir diese Schwierigkeit umgehen.

Größere Bedenken, Zustände menschlicher Überempfindlichkeit in eine Reihe mit der tierexperimentellen Anaphylaxie zu setzen, verursachen

die sog. Idiosynkrasien. Zunächst ist es notwendig geworden, den Begriff insofern einzuengen, als man die erhöhte Empfindlichkeit gegen einen bestimmten Stoff schlechthin, die schon mit individueller Schwankungsbreite für die Verträglichkeit beim einzelnen Menschen zusammenhängen kann oder wie *White* für einige Arzneimittel nachweist, durch Änderung der Resorptionsverhältnisse im Darm zu erklären ist, von der eigentlichen Idiosynkrasie abtrennt. Da jenen Überempfindlichkeiten z. B. gegen Chloroform, Nicotin, Morphin und sonst stark wirkenden Arzneimitteln, das Merkmal der Unabhängigkeit von der chemischen Wirkungsweise fehlt, werden sie nach dem Vorschlag von *Kämmerer* als isotoxische oder pharmakologische Idiosynkrasien bezeichnet.

Der wichtigste Einwand besteht darin, daß der Zustand primär, durch die erste Berührung mit dem Stoff auftreten soll, oder mit anderen Worten, daß es sich nach der *v. Behring*schen Fassung um „angeborene Überempfindlichkeit gegen normalerweise unschädliche Agenzien" handelt. Zu dieser Formulierung gehört auch schon der zweite Einwand, nämlich die Tatsache, daß das Idiosynkrasiogen nur bei einer ganz geringen Anzahl von Menschen Erscheinungen auslöst, während die Sensibilisierung beim Tier niemals auf wenige Exemplare derselben Art beschränkt bleibt und mit geeigneten Methoden willkürlich herbeizuführen ist. Die Forderung eines Konstitutionsfaktors für die Entstehung einer Idiosynkrasie steht im Widerspruch zu der willkürlichen Induzierbarkeit einerseits und der Unmöglichkeit der Vererbung des anaphylaktischen Zustandes beim Tier. Allerdings muß dazu gesagt werden, daß diaplacentare Übertragung von Antikörpern und vielleicht auch Übertragung durch das Sperma wahrscheinlich ist.

Diese Einwände können mit großer Überzeugungskraft widerlegt werden. Einmal wäre die Möglichkeit der diaplacentaren Sensibilisierung durch Übergang von Antikörpern, auch für die mit Sicherheit als angeboren anzusprechenden Zustände beim Menschen auf dem Wege eines Analogieschlusses als gegeben anzusehen; man muß nur streng zwischen den Begriffen angeboren und vererbt unterscheiden. Außerdem ist der Einfluß der Heredität durch Züchtungsversuche mit Meerschweinchen von *Lewis* und *Loomis* nachgewiesen. Sie konnten durch geeignete Paarung Familien züchten, die mit geringeren bzw. höheren Desen gegenüber der normalen sensibilisierbar waren. Schließlich wird namentlich von *Doerr* und *Storm van Leeuwen* auf die Möglichkeit der Sensibilisierung auf enteralem Wege oder durch Inhalation in der allerersten Lebenszeit hingewiesen. In diesem Sinne sprechen auch die Beobachtungen von *György, Moro* und *Witebsky* (s. auch *E. Hoffmann*), aus denen zweifelsfrei hervorgeht, daß natives Eiweiß die Darmwand passieren und sogar in die Muttermilch übergehen und auf diese Weise als Antigen auf das Brustkind, wiederum auf enteralem Wege, sensibilisierend wirken kann. Bei einem Brustkind, das eiklarüberempfindlich war, konnte ein Zu-

sammenhang mit dem reichlichen Genuß rohe Eier seitens der Mutter festgestellt werden. Außerdem hat *Keller* die Tatsache der enteralen Resorption antigener Eiweiße nachgewiesen.

Die Erzeugung experimenteller Idiosynkrasien, zuerst von *Bloch* und *Steiner-Wourlisch* mit konzentriertem Primelextrakt, wobei ausnahmslos alle untersuchten Personen überempfindlich gemacht werden konnten, ferner eine Reihe von Berufsdermatosen, woran nach genügend langer Zeit, also bei ausreichend engem Kontakt mit dem Antigen fast alle damit hantierenden Personen erkrankten, sprechen für die Behauptung *Doerrs*, daß „die Verschiedenheit der Disposition durch Intensivierung der Exposition ausgeglichen" werden können, und daß hinsichtlich der Konstitution keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen.

Daß Antikörper im Spiele sind, beweisen für den humoralen Antikörper die einfach durchzuführenden Proben nach *Prausnitz* und *Küstner* sowie ihre Abwandlung nach *Königstein* und *Urbach*, für den zellständigen die Autotransplantationsmethode nach *Naegeli, de Quervain* und *Stadler*. Diese Proben fordern allerdings wieder die Anerkennung vieler Stoffe als Antigene, die keine Eiweißkörper sind. Hierfür pflegen die Untersuchungen von *Wolff-Eisner, Landsteiner* u. a. herangezogen zu werden, wonach diese Stoffe erst durch Koppelung an Eiweiß ihre Antigennatur erhalten.

II.

Nach allem, was wir also bisher wissen oder mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen müssen, kann die größte Anzahl menschlicher sog. Überempfindlichkeitserscheinungen als Folge von Antigenantikörperreaktionen angesehen werden und aus diesem und anderen Gründen der Anaphylaxie zugerechnet werden, oder wie *Doerr* es ausdrückt, Anaphylaxie und die „Allergien" beim Menschen erscheinen als „koordinierte Glieder einer Reihe". Anderer Ansicht sind einige amerikanische Autoren, die namentlich für die Idiosynkrasien viele Gründe dafür anführen, daß allein der Einfluß der Heredität ausschlaggebend ist, und daß bei allen erblich nicht disponierten Individuen die Sensibilisierung im Sinne des anaphylaktischen Experimentes nicht zu erzielen ist *(Cooke)*. *Coca*, der bekannteste Gegner der grundsätzlichen Gleichstellung von Anaphylaxie und menschlicher Allergie hat ursprünglich behauptet, daß der Mensch in keiner Weise anaphylaktisch gemacht werden kann. Diesen Standpunkt hat er geändert, hält aber dennoch an dem von ihm aufgestellten System fest, indem er zwischen „normaler" und „abnormaler" Überempfindlichkeit (Hypersensitiveness) unterscheidet und zu der „normalen" die Serumkrankheit und die Dermatitis venenata, zu der „abnormalen" die Anaphylaxie, die infektiöse Allergie (Hypersensitiveness of infection) und die Atopie rechnet. Unter Atopie faßt er die Erscheinungen zusammen, die wir als Idiosynkrasien bezeichnen, die nach seiner

Ansicht nicht durch die Bildung von Antikörpern seitens des lebenden Gewebes als Folge eines Antigenreizes bedingt sind, sondern durch angeborene, im Blute vorhandene Stoffe, den atopischen Reaginen. Die Anaphylaxie sei beim Menschen nicht nachgewiesen, allen Erscheinungen fehle unter anderen Merkmalen ein wesentliches, nämlich das der Desensibilisierung.

Abgesehen davon, daß ein Fortschritt in den Anschauungen durch die mehr beschreibende Nebeneinanderstellung der verschiedenen Zustände nicht erzielt wird, ist ebensowenig ein strikter Beweis für die genetische Unterschiedlichkeit wie für ihre Zusammengehörigkeit erbracht. Bedenklich muß vor allem an dem System von *Coca* die von ihm selbst vorgenommene spätere Abtrennung der Dermatitis venenata von den Atopien erscheinen, nachdem für das Primelekzem die Möglichkeit der Sensibilisierung bei allen Personen nachgewiesen war (*Bloch* s. oben) und damit der angenommene atopische Erblichkeitseinfluß als Argument fortfiel.

Am bekanntesten und hinsichtlich ihrer Erscheinungen am gründlichsten untersucht infolge der Häufigkeit der therapeutischen Injektionen, ist die Überempfindlichkeit des Menschen gegenüber artfremdem Serumeiweiß. Man pflegt sie seit *v. Pirquet* und *Schick* als Paradigma der Allergie beim Menschen zu betrachten. Die äußeren Bedingungen des Zustandekommens und das klinische Erscheinungsbild der Serumkrankheit bzw. des Serumshocks sollen hier nicht erörtert werden, sondern lediglich die Frage ihrer Zugehörigkeit zur Anaphylaxie.

Eindeutig im Sinne der Anaphylaxie sind die seltenen Fälle, bei denen eine Erstinjektion vom Serum symptomlos vertragen wurde, die aber bei der Reinjektion mit teils tödlichen Shockerscheinungen reagierten. Erklärbar ist auch ohne Zwang das häufigere Auftreten der Serumkrankheit bei Reinjizierten im Vergleich zu Erstinjizierten (90% : 20% nach *Sticker*, bei Kindern ist die Spanne wahrscheinlich noch größer), wobei die Inkubationszeit verkürzt ist und die Erscheinungen stürmischer zu verlaufen pflegen. Daß bei der Reinjektion meistens nicht Shock, sondern ungleich häufiger Serumkrankheit auftritt, läßt sich mit der Einmaligkeit der präparierenden Injektion und dem meist außerordentlich langen Zwischenraum bis zur Reinjektion erklären. Unter gleichen Versuchsbedingungen kann man beim Tier, wie *Doerr* hervorhebt, ebenfalls nur uncharakteristische Zustandsbilder erwarten.

Bei den Erstinjizierten entstehen schon größere Schwierigkeiten. Gelegentlich (1 : 18000 nach *Ustvedt*) wird eine primäre Überempfindlichkeit in Form eines Serumshocks beobachtet. Abgesehen von der großen Seltenheit muß man sich hier an die Möglichkeit der andersartigen Sensibilisierung halten, z. B. auf enteralen oder pulmonalem Wege. *Hansen* und *Nachmann* machen an Hand von eigenen Beobachtungen auf die Sensibilisierung durch Inhalation von Pferdehautschuppen aufmerksam und

glauben, daß dieser Weg nicht so sehr selten ist. Diese Ansicht wird plausibler, wenn man bedenkt, daß 0,01 bis 0,0001 Pferdeserum intracutan zur Sensibilisierung schon ausreichen.

Bei der einfachen Serumkrankheit der Erstinjizierten tritt ein noch größeres Bedenken auf. Man muß nämlich annehmen, daß das sensibilisierende Antigen, das Pferdeeiweiß, sich während der ganzen Inkubationszeit im Organismus hält, und daß dann dieser gleiche Stoff zum zweitenmal in Aktion tritt, indem er als Partner an der pathogenen Antigenantikörperreaktion teilnimmt. Für diesen Vorgang fehlt ein Vergleichsversuch beim Tier, er bleibt in der Tat ungeklärt. Nach den bei der Therapie der Diphtherie verwandten hohen Serummengen ist ja tatsächlich noch reichlich artfremdes Eiweiß im Blut vorhanden. Man könnte auch im Sinne von *H. Schmidt* so argumentieren, daß die relativ langsame Absättigung dieser Serumreste der Grund dafür sind, daß eine Serumkrankheit und kein Shock auftritt. Wenn keine Serumreste da wären und man sie in größerer Menge zuführen würde (Erfolgsinjektion) müßte ein Shock auftreten.

Aus diesen Gründen wird von *Ustvedt* für den Shock bei Reinjizierten die anaphylaktische Natur zwar zugegeben, für die Serumkrankheit aber eine andere Erklärung gefordert. *Coca* unterscheidet wieder 3 Arten von Reaktionen: 1. den sofortigen Shock bei Erstinjektionen, wobei es unsicher sei, ob ein echter Antikörper im Spiele ist, 2. den sofortigen Shock bei Reinjizierten, hierbei handle es sich um eine Antigenantikörperreaktion, der Antikörper sei aber noch nicht nachgewiesen, 3. die Serumkrankheit (ordinary serum disease), bei dem ein anaphylaktischer Mechanismus nicht vorliegen könne. Zur Kritik dieses Einteilungssystems ist zu sagen, daß es einmal ursächliche Momente, das andere Mal das Erscheinungsbild zugrunde legt.

Unsere eigenen ersten orientierenden Untersuchungen erstreckten sich auf die Hautproben, wobei wir feststellten, in welcher Form nichtsensibilisierte und sensibilisierte Personen reagierten. Ihre Wiedergabe erübrigt sich, da sie im allgemeinen mit den Ergebnissen von *Bessau, Tonietti* und *Tezner* übereinstimmen. Die Proben geben ein ganz anschauliches Bild des Grades der Sensibilisierung. Nur die Frage der Grenzfälle, ob die entstandene Quaddel noch als positive Reaktion zu werten ist oder nicht, macht auch unter Zuhilfenahme der eingehenden Beobachtungen von *Tezner* über die Bewertung der Sofortreaktion und der Spätreaktion außerordentliche Schwierigkeiten. Ich erwähne das deshalb, weil wir bei den weiteren Versuchen die Hautproben zur Prüfung der Desensibilisierung heranziehen müssen.

Die *Prausnitz-Küstner*sche Reaktion wurde ebenfalls geprüft, auch hier zeigten sich gleiche Befunde wie die von *Tuft* und *Ramsdell* neuerdings erhobenen. Genau genommen läßt es sich mit der *Prausnitz-Küstner*schen Reaktion aber auch nicht beweisen, daß der Antikörper,

der die positive Reaktion auslöst, mit dem der Serumkrankheit identisch ist, wenn auch hierfür eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht. Wir erzeugen ja mit der Reaktion nur eine Quaddel. Die Entstehung der Quaddel hat zu den verschiedensten Deutungen Anlaß gegeben *(Moog)*, von denen allerdings die von *Tonietti* aufgestellte, daß es sich eben um eine lokale Serumkrankheit handelt, am plausibelsten erscheint.

Es dürfte von Interesse sein, zu erwähnen, daß die *Prausnitz-Küstner*sche Reaktion, was die Serumkrankheit anlangt, sich ohne weiteres umgekehrt ausführen läßt derart, daß man erst das Pferdeserum und nach 24 Stunden das antikörperhaltige Serum injiziert. Ich hatte sogar den Eindruck, daß die Reaktion bei dieser Anordnung intensiver ausfällt. Diese umgekehrte Form dürfte aber ein hohes theoretisches Interesse beanspruchen, deren Besprechung ich mir für die folgende Abschnitte vorbehalten möchte, da sie unmittelbar mit den Ergebnissen unserer weiteren Untersuchungen zusammenhängen. Wir sind dabei, dieser Frage in größerem Umfange als es mir bisher möglich war nachzugehen, namentlich auch für andere Antigene die Möglichkeit dieser Umkehrung zu prüfen, um eine Übersicht über ihren praktischen Wert zu bekommen.

Weiteren Aufschluß und in mancher Beziehung ganz eindeutig erklärbare Ergebnisse zeigten unsere Untersuchungen mit intravenöser Injektion des Serums von serumkranken oder serumkrank gewesenen Kindern bei anderen Patienten, die sich in der Inkubationszeit der Serumkrankheit befanden.

Die ersten Versuche dieser Art wurden von mir schon in Mainz auf Anregung von Herrn Prof. *Keller* ausgeführt, allerdings unter anderen theoretischen Voraussetzungen. Ausgehend von der bekannten Eigenblutinjektion zur Vermeidung der Serumkrankheit legten wir uns die Frage vor, ob es nicht möglich sei, durch Injektion dieses Blutes die Serumkrankheit im Augenblick ihrer Entstehung auszulöschen. Diese Annahme hat sich ja nicht bestätigt, deshalb haben wir weitere Versuche aufgegeben, bis jetzt vor etwa einem halben Jahr Herr Prof. *Duken* die Fragestellung in der von uns verfolgten Richtung anregte.

Von Kindern, die nach therapeutischer Diphtherieseruminjektion die Erscheinungen der Serumkrankheit zeigten, wurde aus dem Venenblut Serum gewonnen, das in der üblichen Weise mit Phenol versetzt und in zugeschmolzenen Ampullen im Eisschrank aufbewahrt wurde. Dabei hat es sich für unsere Versuche zunächst als unwichtig erwiesen, an welchem Tage nach überstandener Serumkrankheit das Blut entnommen wurde. Dieses antikörperhaltige Serum wurde nun den mit Diphtherieheilserum behandelten, also aktiv präparierten Kindern intravenös verabfolgt, und zwar systematisch je einer Serie von Kindern am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. Tage nach der Pferdeseruminjektion, zu Beginn einer spontanen Serumkrankheit, auf der Höhe der Serumkrankheit und nach Abklingen des Serumexanthems. Die Dosis betrug zwischen 1,0 und 10,0 ccm. Dabei zeigten sich folgende Erscheinungen, an einzelnen Beispielen demonstriert:

1. Injektion von Antiserum am 1. Tage nach Pferdeserumbehandlung. G. S., 11 Jahre.

2. 9. 37. 6000 A.E. Diphtherieheilserum vom Pferd, Behring, 1000fach (gereinigt, eiweißarm) intramuskulär am rechten Oberschenkel unter die Fascia lata.

3. 9. 37 (nach 24 Stunden). 1,0 Serum von Kind G. H., das 3 Tage nach Abklingen einer spontanen Serumkrankheit gewonnen war, in die linke Cubitalvene.

30 Sek. nach Beginn der Injektion entstehen entlang dem Venenverlauf am Oberarm einzelne Quaddeln.

Nach 3 Min. erscheint am rechten Oberschenkel, um die Einstichstelle der Pferdeseruminjektion, eine Quaddel, die innerhalb von 30 Min. ihren Höhepunkt erreicht und jetzt etwa die Größe einer Handfläche hat und stark erhaben ist. Reichlich Pseudopodienbildung. Auftreten von Nebenquaddeln kleineren Ausmaßes. Sehr heftiger Juckreiz.

Nach 1 Stunde ist die Urticaria am Arm verschwunden, die Quaddel am Oberschenkel ist nicht größer geworden, zeigt aber jetzt einen großen roten Hof. Die ganze Gegend ist deutlich geschwollen und etwas druckschmerzhaft.

Nach 4 Stunden: Die Quaddel ist noch etwa handtellergroß, juckt nicht mehr, Schwellung und Schmerzhaftigkeit bestehen noch.

Nach 8 Stunden: Weitere Rückbildung.

Nach 24 Stunden: Urticaria völlig, Rötung und Schwellung fast vollständig verschwunden.

Jetzt erneute Injektion von 4,0 Serum von Kind G. H. intravenös.

Innerhalb von 30 Min. bildet sich wieder eine handtellergroße, nicht sehr erhabene Quaddel an Pferdeserumdepotstelle ohne Juckreiz, die sich nach 2 Stunden zurückzubilden beginnt und nach 8 Stunden nicht mehr zu sehen ist.

16. 9. 37. 8,5 Serum von Kind G. H. intravenös: Keine Reaktion.

17. 9. 37. 10,0 Serum von Kind G. H. intravenös: Keine Reaktion.

29. 9. 37. Intracutanprobe mit 0,1 *Behring*schem Diphtherieheilserum.

Die Quaddel, die 10 mm Durchmesser hatte, mißt nach 30 Min. 12 mm und ist nach 2 Stunden verschwunden.

Durch intravenöse Injektion von 1,0 antikörperhaltigen, homologen Serums bei einem aktiv präparierten Kind wird eine lokale Reaktion in Form von Urticaria, Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit erzeugt, die ziemlich flüchtig ist und sich am folgenden Tag mit 4,0 ccm des gleichen Serums in schwächerem Maße reproduzieren läßt. Nachher ist das Kind desensibilisiert, d. h. es reagiert auf erneute intravenöse Injektionen der doppelten Menge von Antiserum nicht mehr. Nach 15 Tagen ist auch die Intracutanprobe mit Pferdeserum negativ.

Ich bin mir bewußt, daß man unter Desensibilisierung etwas anderes versteht, möchte aber in diesem Rahmen nicht noch ein weiteres Problem anschneiden, und folge deshalb der Ausdrucksweise der bei der inversen Anaphylaxie genannten Autoren.

2. Injektion von Antiserum am 4. Tage nach Pferdeserumbehandlung. H. S., 3 Jahre alt.

4. 10. 37. 12000 A.E. Diphtherieheilserum vom Pferd, Behring, 1000fach (gereinigt, eiweißarm), intramuskulär am rechten Oberschenkel.

8. 10. 37. 5,0 Serum von Kind E. W., das 14 Tage nach Abklingen eines spontanen Serumexanthems gewonnen war, in die rechte Cubitalvene.

Während der Injektion bilden sich einzelne Quaddeln am rechten Oberarm entlang dem Venenverlauf wie unter 1. bei G. S. beschrieben.

Bei Beendigung der Injektion, etwa nach 2 Min., sieht man am rechten Oberschenkel um die Einstichstelle der Pferdeseruminjektion eine Quaddelbildung, die fast Handtellergröße erreicht. Um diese eine große Quaddel bilden sich rasch viele kleine, ebenfalls am rechten Oberarm.

Nach 30 Min. hat sich eine Urticaria mit spärlichen, stark juckenden Eruptionen am ganzen Körper ausgebildet. Außerdem sieht man am ganzen Rumpf und im Gesicht verteilt, flüchtige fleckige Röten.

Abb. 1. Künstliches Serumexanthem am 3. Tage nach Pferdeseruminjektion. Die Einstichstelle am Oberschenkel ist noch deutlich zu erkennen. Um sie herum große lokale Quaddel, von der aus sich ein spärliches Exanthem über den Rumpf ausbreitet.

Nach 1 Stunde: Hautrötung um die Quaddel an der Pferdeserumdepotstelle. Die ganze Gegend ist geschwollen und druckschmerzhaft. Die universelle Urticaria hat zugenommen.

Nach 2 Stunden: der Juckreiz besteht nicht mehr, die Urticaria ist geringer.

Nach 6 Stunden ist nur noch Rötung, Schwellung und Schmerz am rechten Oberschenkel vorhanden.

Nach 12 Stunden: Lidödeme, gerötetes, gedunsenes Gesicht. Intensive Schmerzen beim Beugen in beiden Hüftgelenken, die nach weiteren 12 Stunden verschwunden sind.

24. 9. 37. Intracutanprobe mit Diphtherieheilserum Behring: Negativ.

Am 4. Tage der Inkubation der Serumkrankheit wird durch Injektion von 5,0 antikörperhaltigen Serums ein universelles Serumexanthem erzeugt, das von der Pferdeseruminjektionsstelle seinen Ausgang nimmt, flüchtig ist und von Ödemen und Gelenkschmerzen gefolgt ist. Nachher ist das Kind desensibilisiert.

3. Injektion von Antiserum bei beginnendem spontanem Serumexanthem am 8. Tage nach Pferdeserumbehandlung. I. B., 8 Jahre alt.

19. 4. 37. 20000 A.E. Diphtherieheilserum Behring, 1000fach (gereinigt, eiweißarm) in 2 Depots intramuskulär am rechten und linken Oberschenkel.

26. 4. 37. Beginnendes Serumexanthem an den Ellenbeugen. Am Oberschenkel beiderseits ist an der Injektionsstelle des Pferdeserums eine Rötung in etwa Handflächengröße sichtbar.

Injektion von 10,0 ccm Serum vom Kind H. G., das wenige Tage nach Abklingen eines spontanen Serumexanthems gewonnen war, in die rechte Ellenbeuge.

Nach 1 Min. treten äußerst zahlreiche Quaddeln auf, und zwar in der Umgebung der Pferdeseruminjektionsstellen beiderseits. Nach 3—4 Min. verschwinden die Quaddeln wieder, frische Quaddeln erscheinen am rechten Oberarm ent-

lang dem Venenverlauf und gleichzeitig an der Kniegegend. Wenig später sind beide Beine übersät mit sehr erhabenen, stark juckenden Quaddeln, ebenso die Gesäßgegend. Die Rötung an der Pferdeserumdepotstelle beiderseits am Oberschenkel wird urtikariell. Der Rumpf ist stark gerötet, ebenso das Gesicht. Die Urticaria breitet sich in einigen Minuten über den ganzen Körper aus. Lippen und Augenlider schwellen an. Das Kind klagt über Kopf- und Rückenschmerzen und Schwindelgefühl. Temperatur 40,3°, es tritt mehrmals Erbrechen auf. Der Puls ist klein, frequent, Blutdruck 90:65 mm Hg. Das Kind hat etwas erschwerte, laut hörbare Atmung.

Nach 45 Min. ist die Urticaria verschwunden, Lidödem und Dyspnoe sind noch vorhanden.

Nach 3 Stunden: keine subjektiven Erscheinungen mehr, das Gesicht erscheint noch gedunsen, die Temperatur beträgt 38°.

27. 4. 37. Erneuter Schub von Serumexanthem, nicht überall urtikariell, stellenweise auch grobe rote Flecken. Kein erheblicher Juckreiz. Lokalisation vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten. Keinerlei Allgemeinerscheinungen.

Durch intravenöse Injektion von antikörperhaltigem Serum bei beginnendem spontanem Serumexanthem wird ein außergewöhnlich rascher und heftiger Ablauf der Serumkrankheit hervorgerufen, wobei auch shockähnliche Allgemeinsymptome auftreten. Die lokale Reaktion tritt ganz in den Hintergrund.

4. Injektion von Antiserum auf der Höhe des spontanen Serumexanthems ergibt uncharakteristische Abläufe der Serumkrankheit. Meistens verschwindet die bestehende Urticaria nach wenigen Minuten, um im Verlaufe der nächsten Stunden und Tage in sehr flüchtiger Form wieder zu erscheinen. Manchmal hat man den Eindruck, als ob der regelrechte Ablauf in keiner Weise durch die Injektion beeinflußt wird.

5. Injektion von Antiserum nach Abklingen eines spontanen Serumexanthems. H. F., 3 Jahre alt.

4. 11. 36. 6000 A.E. Diphtherieheilserum Behring, 500fach, intramuskulär.

11. 11. 36. Spärliches urtikarielles Serumexanthem.

12. 11. 36. Noch ganz vereinzelte Quaddeln am Knie. Jetzt Injektion von 5,0 Serum von Kind A. S., das 14 Tage nach Abklingen eines spontanen Serumexanthems gewonnen war, in die rechte Ellenbogenvene.

Die restlichen Quaddeln verschwinden ganz.

Nach 3 Stunden. Erneute Urticaria am ganzen Körper mit heftigem Juckreiz, die nach weiteren 6 Stunden wieder verschwunden ist.

14. 11. 36. Auftreten von roten, nicht erhabenen Flecken am ganzen Körper, namentlich im Gesicht. Kein Juckreiz. Verschwinden der Flecken nach wenigen Stunden.

16. 11. 36. Spärliches Exanthem am ganzen Körper, das teils aus roten Flecken besteht und morbilliformen Charakter hat. An einzelnen Efflorescenzen kann man auch eine Ringform erkennen.

Nach intravenöser Injektion von antikörperhaltigem Serum bei fast vollständig abgeklungenem spontanem Serumexanthem verschwinden die Reste völlig, um in 3 Schüben in Abständen von je 2 Tagen in veränderter Form wiederzukehren.

III.

Es wird also ein bisher unbekanntes Phänomen beschrieben, dessen Wesen darin besteht, daß bei einem mit Pferdeserum vorbehandelten Menschen mit Ausnahme der ersten Stunden nach der Seruminjektion zu einer beliebigen Zeit innerhalb der Inkubation der Serumkrankheit durch intravenöse Injektion von Serum eines anderen Menschen, der die Serumkrankheit überstanden hat, eine Serumkrankheit hervorgerufen werden kann.

Bei der Übersicht der gesamten Zahl der untersuchten Kinder hinsichtlich der Heftigkeit der hervorgerufenen Erscheinungen ergibt sich ein interessanter Gesichtspunkt. Die beschriebenen Fälle könnten den Eindruck erwecken, daß die Stärke der Urticaria mit ihren Begleiterscheinungen der Größe der angewandten Dosis von Pferdeserum bzw. Antiserum entspricht. Das ist aber ein zufälliges Ergebnis bei diesen einzelnen Beispielen. Wenn man alle Fälle zusammengenommen nach der Reihe von der geringsten lokalen Quaddelbildung über die lokale Rötung und schmerzhafte Schwellung an der Pferdeserumdepotstelle und über das generalisierte Serumexanthem ohne sonstige Allgemeinerscheinungen bis zum shockähnlichen Zustand ordnet, so ergeben sich enge Beziehungen der Reaktionsstärke zu dem Zeitpunkt der Injektion des Antiserums. Am 1. Tage nach der Verabreichung des Pferdeserums konnte man nur eine geringe Quaddelbildung erzeugen im Sinne einer positiven Hautreaktion, wobei es sich wohl um die Wirkung von Serum, das bei der Injektion in den obersten Hautschichten hängen geblieben war, handelt. Am 2. und 3. Tage nach Pferdeseruminjektion bildet sich außer der oberflächlichen urtikariellen Reaktion eine tiefer liegende Entzündung, die Schwellung und Schmerzen verursacht. Um den 4. Injektionstag herum läßt sich ein generalisiertes Serumexanthem demonstrieren, im beschriebenen Beispiel 2 waren sogar Gelenkbeschwerden als Begleiterscheinung vorhanden. Und schließlich am Ende der Inkubationszeit (Beispiel 3) entsteht ein besonders heftiges Serumexanthem mit stürmischen, fast bedrohlichen Shockerscheinungen. Während eine gewisse Unabhängigkeit von der gewählten Dosis bestand, konnte also festgestellt werden, daß Intensität und Ausbreitung der Urticaria einschließlich Begleitsymptomen (innerhalb der Inkubationszeit des Serumexanthems) im direkten Verhältnis zum Intervall zwischen den beiden Injektionen stehen.

Der Ort der oben erwähnten lokalen Quaddelbildung und der lokalen tiefen Entzündung war immer die Injektionsstelle des Pferdeserums. War das Serum in mehreren Portionen verabreicht, so erschienen die Quaddeln um alle Einstichstellen herum. Gleichzeitig sah man manchmal einzelne Eruptionen um die Injektionsstelle des Antiserums. Bemerkenswert war in einem Fall, daß sich noch während der Injektion in die Ellenbogenvene die Urticaria in einem streifenförmigen Bezirk entlang dem

Venenverlauf bis in die Achselhöhle hinein entwickelte. Bei den generalisierten Exanthemen ging die Ausbreitung von diesen beiden Stellen oder nur von der Injektionsstelle des Pferdeserums aus.

Es erhebt sich die Frage: Läßt sich diese Erscheinung auf einen ähnlichen aus dem anaphylaktischen Tierexperiment bekannten Vorgang übertragen, kann man also sagen, daß sich durch intravenöse Injektion homologen, antikörperhaltigen Serums bei aktiv sensibilisierten Menschen eine anaphylaktische Reaktion auslösen läßt?

Der entsprechende Modellversuch beim Tier wäre die inverse Anaphylaxie, deren Wesen und Technik im ersten Abschnitt kurz erwähnt wurden. Die kritische Betrachtung der einzelnen Phasen und Vorgänge ergeben bei Mensch und Tier so auffallende Übereinstimmung, daß man die Frage der grundsätzlichen Gleichheit des Mechanismis bejahen muß. Sehen wir uns im einzelnen die Einwände an, die dagegen sprechen, so ergibt sich folgendes:

1. Im Tierversuch ist es gerade das auffälligste Merkmal, daß eine Inkubationszeit fehlt. Nach den neuesten Versuchen von *Zinsser* und *Enders* beträgt die optimale Zeit für die Erfolgsinjektion $1^1/_2$ bis 10 Minuten nach der aktiven Sensibilisierung; später lassen sich anaphylaktische Erscheinungen nicht mehr hervorrufen. Beim Menschen sehen wir dagegen, daß sich zwar nach wenigen Stunden schon Reaktionen auslösen lassen, aber nur schwache, daß dagegen die Möglichkeit der Erzeugung der heftigsten anaphylaktischen Erscheinungen mit dem Ende der Inkubationszeit der spontanen Serumkrankheit zusammenfällt, oder anders ausgedrückt, daß das Intervall zwar nur kurz zu sein braucht, daß aber sein Optimum mehrere Tage beträgt. Diese Tatsache könnte bei oberflächlicher Betrachtung als Widerspruch erscheinen, wir sehen die Sache aber anders an.

Die inverse Anaphylaxie läßt sich beim Tier nur unter exzeptionellen Bedingungen demonstrieren, die fehlende Inkubationszeit ist aber keineswegs eine Bedingung, die zu den sonstigen Grundsätzen der Anaphylaxielehre paßt, im Gegenteil, sie bildet einen Widerspruch zu der Erfahrung, daß der gebildete Antikörper eine gewisse Zeit beansprucht, um „fix" geworden zu sein, bevor eine pathogene Antigenantikörperreaktion stattfinden kann. Gerade das Fehlen eines Intervalls hat dazu Anlaß gegeben, die anaphylaktische Natur der inversen Versuchsanordnungen zu bezweifeln. Dagegen sind die Erscheinungen beim Menschen mit den aus dem klassischen anaphylaktischen Versuch abgeleiteten Vorstellungen ohne weiteres in Einklang zu bringen.

Nach der von *v. Pirquet* und *Schick* aufgestellten und von uns beibehaltenen Ansicht muß die Antikörperbildung eine gewisse Höhe erreicht haben, bis es zur Antigenantikörperreaktion kommt und die Serumkrankheit auftritt. Durch die Erfolgsinjektion in unserem Versuch erhöhen wir abrupt die im Organismus vorhandene Antikörpermenge

passiv, erfüllen also willkürlich die zur Auslösung der pathogenen Reaktion angenommene Bedingung und sind so in der Lage, die bei der spontanen Reaktion normierte Inkubation zu verkürzen und den natürlichen Vorgang vorzuverlegen.

2. Im Tierversuch lassen sich nur unter den genannten Ansnahmebedingungen und bei einzelnen Tierarten die Erscheinungen der inversen Anaphylaxie vorführen. Das zum klassischen Versuch in jeder Beziehung am besten geeignete Tier, das Meerschweinchen, versagt bei der inversen Methode, beim Menschen gelingt der Versuch dagegen ausnahmslos, d. h. die Gesetzmäßigkeit ist 100%ig. Diese Abweichung vom Tierversuch als Einwand gegen die anaphylaktische Natur des Prozesses anzuführen, ist aber nicht zulässig, man muß im Gegenteil den Schluß ziehen, daß durch unsere Experimente am Menschen die inverse Anaphylaxie beim Tier als Tatsache anzusehen ist, und daß alle Bedenken doktrinärer Art auf den bei der Spezies Mensch erbrachten Beweis abgestellt werden müssen. Man könnte sagen, daß unter Berücksichtigung der außerordentlich verschiedenen Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten gerade eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß für den Menschen die inverse Anaphylaxie die günstigste Reaktionsform darstellt, weil ihre Gesetzmäßigkeit höher ist als die des aktiven anaphylaktischen Versuchs z. B. bei der therapeutischen Reinjektion von Diphtherieheilserum.

3. muß noch die Frage erörtert werden, ob es wirklich der bei der Injektion zugeführte Antikörper ist, der das Auftreten der Serumkrankheit hervorruft. Die Schwierigkeit der Vorstellung ist schon im vorigen Abschnitt besprochen, daß das artfremde Eiweiß zweimal in Aktion treten muß, einmal als sensibilisierendes Antigen, das zweite Mal als Partner der krankheitsauslösenden Antigenantikörperreaktion. Es ist auch nachgewiesen, daß zur Zeit des Auftretens der Serumkrankheit und wahrscheinlich auch noch länger Antigen im Blute vorhanden ist *(Longcope* und *Rackmann)*. Wir haben also Grund anzunehmen, daß wenigstens in manchen von uns verwandten Antiseris sich noch Antigen befunden hat. Daß dieses Antigen zur Auslösung der Reaktion im Sinne eines aktiv-anaphylaktischen Versuchs nicht in Frage kommt, ist klar, da wir uns immer innerhalb der Inkubationszeit der Serumkrankheit gehalten haben, und während dieser Zeit erneut zugeführtes Antigen in diesem Sinne nicht wirksam sein kann.

Abgesehen von der inneren Wahrscheinlichkeit sprechen aber auch eine Reihe von äußeren Tatsachen für die Gleichheit der künstlich hervorgerufenen Serumkrankheit mit der inversen Anaphylaxie beim Tier, und zwar: 1. daß im inversen Tierversuch auch ungewöhnlich hohe Dosen verwandt werden müssen, 2. daß beim Tier alle Erscheinungen protrahierter verlaufen und meist milderer Natur sind als im klassischen Versuch und 3. die auf den Versuch folgende Desensibilisierung. Auf diese Frage möchte ich etwas näher eingehen.

Durch den inversen anaphylaktischen Versuch werden die Tiere desensibilisiert, d. h. sie reagieren auf weitere Injektion von Antiserum nicht, mehr wird über diese Desensibilisierung in den Arbeiten nicht ausgesagt. Soweit also die Desensibilisierung im Tierversuch geprüft wurde, stimmen die Verhältnisse beim Menschen damit völlig überein (vgl. Beispiel 1). Sogar die intracutane Probe mit Pferdeserum fiel noch nach 3 Wochen bei dem Kind H. S. negativ aus.

Daß eine Antigenantikörperreaktion die Grundlage dieser Erscheinungen bildet, ist wohl über jeden Zweifel erhaben; nach unseren Vorstellungen kann die strenge Gesetzmäßigkeit nicht anders erklärt werden. Die übrigen Merkmale der Anaphylaxie sind ebenfalls vollständig erfüllt. Das der Spezifität durch Kontrollversuche mit Hammel- und Rinderserum, das Merkmal der Unabhängigkeit von der pharmakologischen Wirkungsweise ergibt sich von selbst.

Eine andere Frage ist die, ob unser Antikörper derselbe ist als der, der die spontane Serumkrankheit auslöst. Bekanntlich ist beim *Prausnitz-Küstner*schen Versuch diese Frage verschiedentlich aufgetaucht, und man hat es in manchen Fällen für nötig befunden, das *Prausnitz-Küstner*sche Reagin von dem die spontane Reaktion auslösenden Antikörper zu unterscheiden. Bei unserer Versuchsanordnung ist es ohne weiteres erkenntlich, da genau dieselben Erscheinungen wie bei der spontanen Serumkrankheit auftreten, ja man kann sogar alle Grade der Serumkrankheit beliebig imitieren.

Besonders hoch ist die Beweiskraft zweier Beobachtungen — sowohl für die Beantwortung der Frage der anaphylaktischen Natur, als auch der Identität des Antikörpers — zu veranschlagen: Die shockähnlichen Symptome bei Beispiel 3 und der Verlauf der Serumkrankheit in Schüben bei Beispiel 5.

Das Erbrechen, die Blutdrucksenkung, die Lid- und Lippenödeme, sowie das Glottisödem, ferner das Fieber, die an Asthma erinnernde erschwerte Atmung und schließlich die ungewöhnlich heftig auftretende Urticaria sind alles Zeichen, die an einen Shock erinnern.

In diesem Zusammenhang muß noch die kontinuierliche Zunahme der Erscheinungen von der einfachen Quaddel bis zum Shock besonders erwähnt werden. Außer *Coca*, der für alle Erscheinungen beim Menschen, einschließlich des Shocks der Erstinjizierten die anaphylaktische Natur ablehnt und auch bei dem Shock nach Reinjektion von Serum große Einschränkungen macht, gibt es Autoren, z. B. *Ustvedt*, die einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Shock und Serumkrankheit aufstellen wollen in dem Sinne, daß letztere auf einer anderen Ursache als auf einer Antigenantikörperreaktion beruhen müsse. Unsere kontinuierliche Reihe, wobei der Shock genau unter denselben Bedingungen auftritt wie die Serumkrankheit, nur eben zu einem bestimmten Zeitpunkt, dürfte diese Frage ebenfalls erledigen, es ist keine andere Erklärung

möglich, als daß Shock und Serumkrankheit wesensgleich, d. h. Äußerungen eines anaphylaktischen Vorgangs sind. Daß gerade der Shock bei diesem Modus zu einer Zeit auftritt, zu der wir bei spontanem Verlauf die Serumkrankheit erwarten, darf als weiterer Hinweis für ihre Zusammengehörigkeit genommen werden.

Was den Verlauf in Schüben bei der 5. Gruppe von Kindern in unserem Beispiel anlangt, bei denen das antikörperhaltige Serum erst nach abgeklungenem Serumexanthem gegeben wurde, so muß hierzu zunächst zugegeben werden, daß verschiedene Erklärungen möglich sind. Die spontane Antigenantikörperreaktion und ihre Folgeerscheinungen auf der Haut waren schon ausgelöst, und durch die Injektion von Antiserum sind wir in einen Prozeß eingebrochen, der bereits von sich aus begonnen hatte und von dem man nicht sagen kann, ob er schon abgeschlossen war oder nicht. Der Verlauf in Schüben ist bei der spontanen Serumkrankheit ja auch kein ungewöhnliches Ereignis, so daß die Möglichkeit besteht, daß das Hinzutreten weiterer Antikörper bei der Injektion keinen Einfluß mehr auf den Ablauf hatte, sondern daß die weiteren Schübe auch ohne die Injektion aufgetreten wären. Dagegen kann man einwenden, daß auch nach mehreren Tagen nach Abklingen des Exanthems regelmäßig mehrere Schübe in der oben beschriebenen Form auszulösen waren, so daß der Einfluß des Antiserums doch als wahrscheinlich anzusehen ist.

Eine zweite Deutung ist auch noch möglich. Es ist bekannt, daß kurz nach der Serumkrankheit sich die Haut in einem ungewöhnlichen Reizzustand befindet, man kann zu dieser Zeit bei einzelnen Fällen durch einfachste Reize thermischer oder mechanischer Art, wie z. B. abreiben mit einem Äthertupfer, flüchtige lokale Quaddelbildungen hervorrufen, es wäre also möglich, daß es sich auch bei diesen Kindern sozusagen um eine falsche Antwort auf die Injektion gehandelt hat, und daß die eingeführten Antikörper keinen Anteil an der Reaktion in spezifischem Sinne hatten.

Gleichgültig, welche Erklärung man der Erscheinung beilegt, das schubweise Auftreten, wobei die Morphe des Exanthems jedesmal wechselte, ist noch in anderer Beziehung beweisend. Beim Kind H. F. in Beispiel 5 war kein gereinigtes, eiweißarmes Serum, sondern Vollserum zur therapeutischen Injektion verwendet worden; es waren also mit Sicherheit alle 3 Eiweißkomponenten im Serum enthalten. Es gibt nun Untersuchungen von *Davidson*, von *Hooker* und von *Suarez*, wonach der Euglobulinanteil des Serums allein eine Inkubationszeit von 3—6 Tagen bis zum Auftreten einer positiven Intracutanreaktion zeigt, das Pseudoglobulin etwa von 12 Tagen, während beim Serumalbumin etwa 14 Tage abgelaufen sein müssen, bis die täglich ausgeführte Intracutanreaktion positiv wird. *Hooker* erhielt bei der intracutanen Prüfung mit Vollpferdeserum bei sensibilisierten Menschen 3 verschiedene Reaktionen,

die erste nach 20—60 Minuten, die zweite nach 5—7 Stunden und die dritte ungefähr nach 12 Stunden. Wenn er die Proteinfraktionen einzeln prüfte, so traten in der Reihenfolge Pseudoglobulin-Euglobulin-Albumin die Hautreaktionen nach 1,5 und 7 Stunden auf. Nach den Beobachtungen schien es auch, daß Euglobulin Urticaria, Pseudoglobulin ein mehr mobilliformes und das Albumin ein ringförmiges Exanthem hervorruft. Die Ergebnisse der drei genannten Autoren stimmen nicht ganz genau überein, immerhin ist ein Unterschied in der Wirkung der einzelnen Serumkomponenten ziemlich sicher. Die Parallele zu unserem Fall 5 ergibt sich von selbst. Wenn es also bei Verwendung von Vollserum durch die Injektion des korrespondierenden Antiserums gelingt, die Wirkung der 3 Eiweißfraktionen hinsichtlich des hervorgerufenen Serumexanthems annähernd zu demonstrieren, wird die Spezifität des Prozesses noch klarer.

Einschränkend zu den oben genannten Untersuchungen der amerikanischen Autoren ist noch zu sagen, daß bei den übrigen Kindern, die fast alle mit den gereinigten Seren behandelt wurden, immer eine Urticaria als Ausdruck der Serumkrankheit beobachtet werden konnten, jedenfalls war die Quaddel vorherrschend. Dabei ergeben sich zwei Möglichkeiten: Entweder enthalten die sogenannten gereinigten Sera doch noch reichlich Euglobulinreste oder die Deutung von *Davidson*, nach der die Erzeugung einer Urticaria eine Funktion der Euglobulinkomponente darstellt, trifft nicht zu.

Die lokale Rötung und Schwellung verbunden mit Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle des Pferdeserums, die bei den in den ersten Inkubationstagen angestellten Versuchen entweder als einziger oder als auffälligster Ausdruck der lokalen Antigenantikörperreaktion gesehen wurden, hat übrigens auch bei einem anderen Vorgang beim Menschen eine Parallele. *Goebel* beobachtete bei mehreren Kindern „ein eigenartiges und bisher unbeschriebenes Phänomen bei der Masernprophylaxe mit Normalblut". Dabei tritt am 12. Tage der Maserninkubation an der Stelle der Schutzinjektion eine heftige Entzündung auf, die nach kurzer Zeit wieder verschwindet. *Niederwieser* bestätigt diese Beobachtung. Die von *Goebel* gegebene Erklärung hierfür, daß nicht wie man beim ersten und zweiten beobachteten Fall anzunehmen geneigt war, unspezifische Dinge (z. B. Verunreinigung) dabei im Spiele waren, sondern daß es sich um eine spezifische Lokalreaktion zwischen Masernvirus und virulicidem Antikörper aus dem Normalblut handelt, findet durch unsere Beobachtungen ihre volle Stütze.

Am Schluß dieses Abschnittes möchte ich auch auf die Gefahr des Vorwurfs der Einseitigkeit hin eine kurze Betrachtung zu der schon erwähnten, von *Rössle* aufgestellten Lehre von der Zweckmäßigkeit anaphylaktischer Vorgänge aufstellen. *Doerr* führt die experimentelle Erfahrung der passiven und namentlich der inversen Anaphylaxie am Tier gegen die *Rössle*schen Anschauungen ins Feld (s. oben). Unsere

Beobachtungen am Menschen ergeben im Gegensatz zum inversen anaphylaktischen Tierversuch eine eindeutige Gesetzmäßigkeit in dem Sinne, daß sich die anaphylaktischen Erscheinungen in Abhängigkeit vom Intervall von der lokalen Anaphylaxie bis zum Shock steigern lassen. Sofern nun überhaupt eine Deutung pathologisch-anatomischer Befunde im funktionellen Sinne als zulässig angesehen wird, würde ein Vergleich zwischen unseren Beobachtungen und den von *Rössle* und seiner Schule erhobenen Befunden etwa folgendes ergeben: Solange sich der Organismus noch im Beginn der aktiven Sensibilisierung befindet, läßt sich die Antigenantikörperreaktion und die Auslösung der Folgeerscheinungen an den Ort der größten Häufung von Antigen bannen, trotzdem die Erfolgsinjektion intravenös ausgeführt wird, d. h. auf einmal reichlich Antikörper in den Kreislauf gebracht wird. Der gesamte Antikörper wird hier „verhaftet". Mit einfachen Resorptionsbedingungen ist das nicht zu erklären. Zu einer späteren Zeit beginnt die Antigenantikörperreaktion ebenfalls lokal, es kommt an Ort und Stelle zur Schwellung, Rötung und Quaddelbildung, infolge der erhöhten Bereitschaft anderer Gewebe (die zugegebenermaßen aus den Erfahrungen des Tierexperiments nicht ohne weiteres erklärbar ist) wird die „Sperrung" gesprengt und es kommt zur universellen Reaktion. Selbstverständlich, eine „Tendenz" des Organismus, die *Rössle* an Hand seiner Befunde zu sehen glaubt, läßt sich bei unseren Vorgängen in keiner Weise erkennen; die Spekulation, daß sie vorhanden ist, sei mir aber erlaubt angesichts der „Tips", die mir die wachsende Reihenfolge der Erscheinungen gibt.

Natürlich ist es ein Fehler, vom Standpunkt der Zweckmäßigkeit unter Krankheitserscheinungen, ohne Anhörung der Gegenargumente, diejenigen als „hyperergisch" zu bezeichnen, die trotz stürmischen Ablaufs und unter scheinbar lebensbedrohlichen Symptomen einen guten Ausgang zeigen, aber unsere klinische Anschauung wird dennoch durch eine solche Betrachtungsweise bereichert, und in vielen Fällen hat sich die Deutung als fruchtbar erwiesen, z. B. bei der kruppösen Pneumonie, wie *Simon* in diesem Heft auseinandersetzt, und die Möglichkeit einer Fehldeutung berechtigt uns noch nicht, in die andere Konsequenz zu verfallen, nämlich die allergische Natur eines Krankheitsvorganges nur deswegen, weil er vielleicht nur in einem Punkt mit dem aus Tierexperimenten gewonnenen Formulierungen nicht harmoniert, abzulehnen.

IV.

Zweck des vorhergehenden Abschnittes war es nachzuweisen, daß die von uns ausgelösten Erscheinungen mit den wichtigsten Grundsätzen der experimentellen Anaphylaxie übereinstimmen und gleichzeitig damit den endgültigen Beweis zu führen, daß die menschliche Serumkrankheit zu der Gruppe der anaphylaktischen Vorgänge gehört, oder noch allgemeiner ausgedrückt, daß die von uns als allergisch angesehenen Zustände

beim Menschen wesensgleich sind mit der tierexperimentellen Anaphylaxie und denselben Gesetzen gehorcht. Die weitaus größte Mehrzahl der Autoren stand schon auf diesem Standpunkt und zog ihre Folgerungen daraus. Abgesehen von der hohen Beweiskraft dieser Untersuchungen wäre das also nichts grundsätzlich Neues, neu ist aber der Nachweis der inversen Anaphylaxie beim Menschen, und diese Tatsache erscheint wichtig für unsere Anschauungen über die inverse Anaphylaxie überhaupt, neu ist ferner, daß man zu beliebiger Zeit eine Serumkrankheit mit einfachen Mitteln auslösen kann oder anders ausgedrückt, daß die dem Tierexperiment eigene strenge, fast mathematische Gesetzmäßigkeit für den Menschen zutrifft, gewissermaßen neu ist schließlich der Gedanke, daß die passive Übertragbarkeit des anaphylaktischen Zustandes auf den Gesamtorganismus mit so großer Regelmäßigkeit und mit so kleinen Serummengen wie 1—5 ccm, Dosen, die durchaus mit denen im Tierexperiment verwandten vergleichbar sind, möglich ist. Es ist deshalb erforderlich, aus den gewonnenen Erfahrungen einen kurzen Ausblick auf die praktisch-klinische Bedeutung zu tun.

Zunächst gehe ich auf die für die Serumkrankheit selbst wichtigen Ergebnisse ein. Wir sind völlig unabhängig von der Inkubationszeit der Serumkrankheit geworden. Wenn ich auch keineswegs der generellen Vorverlegung der Serumkrankheit das Wort reden will, so könnte ich mir doch vorstellen, daß man in einzelnen Fällen froh wäre, wenn man die besonders subjektiv äußerst unangenehmen Empfindungen einer Urticaria schon hinter sich hätte zu einer Zeit, wo z. B. schon Komplikationen von seiten der Diphtherie vorhanden sind, wo also das Hinzukommen einer Serumkrankheit unerwünscht ist. Um bei dem Beispiel der Diphtherie zu bleiben: die Tage nach der Entfieberung sind oft Zeiten völligen Wohlbefindens, und ich habe im Laufe unserer Untersuchungen mehrmals die Erfahrung gemacht, daß die Erzeugung einer Urticaria mit ihrem Juckreiz und den auffälligen sichtbaren Hauterscheinungen bei unseren lebhaften und meist wenig einsichtigen Kindern ein ganz brauchbares Mittel war, ihnen das Krankheitsgefühl zum Bewußtsein zu bringen und sie damit in eine ruhigere Lage zu bannen. Natürlich muß das Verhalten des Diphtherieantitoxintiters noch näher geklärt werden, bevor man diese Maßnahme empfiehlt.

Bei frühzeitig gewählter Injektion des Antiserums sind wir auch in der Lage, die Antigenantikörperreaktion auf den Ort der Injektion des Heilserums zu beschränken, sozusagen also eine mitigierte Serumkrankheit in Szene zu setzen, wobei vor allem die unangenehmen Begleiterscheinungen so gut wie wegfallen. Allerdings muß zugegeben werden, daß bei einem der etwa 35 untersuchten Fälle, bei dem wir wenige Stunden nach der Seruminjektion eine minimale Quaddel durch eine äußerst geringe Dosis Antiserum erzeugten, nach der normierten Inkubationszeit doch eine spontane Serumkrankheit auftrat. Es ist anzunehmen,

daß es sich hier um eine Dosierungsfrage gehandelt hat, da ja die übrigen Fälle sogar eine negative Intracutanreaktion zeigten, also sicher eine gewisse Desensibilisierung vorhanden war.

Die wichtigste Frage muß vorläufig offen bleiben, ob es uns nämlich gelingt, das Auftreten der Serumkrankheit ganz zu unterdrücken. Es wäre denkbar, daß dieser Wunsch mit Hilfe der Phänomene der Antisensibilisierung und des Auslöschversuchs oder mit anderen Anordnungen, auf die ich noch nicht eingehen kann, in Erfüllung ginge. Man muß bedenken, daß es außerordentlich schwierig ist zu beurteilen, ob unter anderen Umständen eine Serumkrankheit zu erwarten gewesen wäre oder nicht. Ganz abgesehen davon, daß eine große Reihe von Beobachtungen zu einem abschließenden Urteil erforderlich sind, bleiben wir zunächst auf die in dieser Hinsicht erst recht problematischen intracutanen Proben angewiesen. Immerhin scheinen bis jetzt einige Befunde in dem Sinne zu sprechen, daß die Vermeidung der Serumkrankheit nicht ausgeschlossen ist. Ob wir eine endgültige Desensibilisierung zustande bringen, oder nach denselben Prinzipien bei einer Reinjektion die gefürchteten Zwischenfälle des Shocks verhindern können, bleibt auch eine Frage, deren Beantwortung entweder von gefährlichen Experimenten abhängig ist, oder erst auf Umwegen gelöst werden kann. Jedenfalls sind wir über den Mechanismus der Serumkrankheit so weit aufgeklärt, daß man sich an die Lösung dieser Probleme heranwagen kann, sogar mit einer gewissen theoretischen Wahrscheinlichkeit auf Erfolg.

Was die demonstrierte Übertragbarkeit eines anaphylaktischen Zustandes mit den für unsere Auffassung erstaunlich kleinen Serummengen anlangt, so wird unsere Aufmerksamkeit dadurch auf die in den letzten Jahren so sehr modern gewordene Bluttransfusion gelenkt. Die Indikation zur Bluttransfusion erstreckt sich weit über die ursprüngliche der Substitution auf eine sehr große Anzahl von Krankheiten, und wir sind gewohnt geworden, mit ihr Schlagworte wie Immunotransfusion, Anregung und Hebung der Widerstandskraft, immunisatorischer Reiz usw. zu verbinden. Angesichts der künstlich induzierten Serumkrankheit könnte man als weiteres Schlagwort „passive Anaphylaxie" hinzusetzen und damit eine negative Seite der Bluttransfusion in Erinnerung bringen oder wenigstens andeuten. Wenn man in den von *Frugoni* und von *Ramire* (zit. nach *Doerr*) berichteten Fällen, bei denen durch eine Bluttransfusion eine Anaphylaxie gegen Katzenhaare bzw. ein Pferdeasthma hervorgerufen worden sein soll, die Transfusion allein auch nicht verantwortlich zu machen geneigt ist, so geben sie doch zu Bedenken Anlaß. Daß Antikörper übertragen werden, und daß sie eine gewisse Zeit im Organismus bleiben, ist sicher. Die Kombination, daß aus einer so entstandenen temporären Allergie beispielweise infolge wiederholter Exposition gegenüber dem zuständigen Allergen eine stationäre Überempfindlichkeit wird, kann nicht als ganz absurd bezeichnet werden.

Erwähnenswert ist es in diesem Zusammenhang, daß man eine bestehende Allergie durch Bluttransfusion ebenfalls abändern kann. Es ist bekannt, daß sich die Stärke der Tuberkulinreaktion, ausgedrückt durch den Durchmesser der intracutanen Reaktion, nach Bluttransfusionen verringert oder vermehrt. Dafür könnte man u. a. die Procutine bzw. Anticutine verantwortlich machen. Nach *v. Groer* läßt sich nun durch Vergleich mehrerer Intracutanreaktionen, die mit fallenden Konzentrationen angestellt werden, auf rechnerischem Wege die tatsächliche Allergielage mathematisch ausdrücken, und es läßt sich nachweisen, daß die so ermittelte Allergielage nach Transfusion nicht unerheblichen Änderungen unterworfen ist. Einige Beobachtungen dieser Art werden wir demnächst mitteilen.

Von praktisch-klinischem Interesse ist es auch, daß wir ein sicheres Mittel in der Hand haben, eine anaphylaktische Reaktion auszulösen, deren Stärke man außerdem willkürlich variieren kann. Ich denke dabei an den Behandlungsgrundsatz, den man bei manchen, dem Gebiet des Allergischen zuzurechnenden Krankheiten anwendet, und der darin besteht, daß man eine allergische Reaktion auszulösen versucht, mit deren Hilfe man die andere Krankheit sozusagen nach dem Prinzip der Konkurrenz vertreiben will. Wir werden noch über unsere Erfahrungen mit dieser Methode an anderer Stelle berichten.

Es wäre naheliegend gewesen, unsere Versuche durch eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen zu ergänzen. Es ist beispielsweise üblich, vorgelegtes Antiserum auf seinen Präcipitintiter zu prüfen; man hätte davon vielleicht Aufschlüsse über die Beziehungen von Präcipitin und anaphylaktischem Antikörper erwarten können. Ferner könnte die von verschiedenen Seiten erörterte Frage, wie weit die Serumkrankheit mit der bei ihrem Auftreten festzustellenden Senkung des Diphtherieantitoxintiters ursächlich zusammenhängt, mit Hilfe der künstlichen Serumkrankheit näher untersucht werden. Diese und andere Nebenuntersuchungen haben wir teils aus äußeren Gründen, teils wegen ihrer unseres Erachtens untergeordneten Bedeutung absichtlich unterlassen.

Eine der wichtigsten Fragen, die bei der Diskussion dieses Phänomens auftaucht, ist die des plötzlichen Ausbruchs eines spontanen Serumexanthems nach einer normierten Inkubationszeit. Wird der Antikörper zunächst von den Zellen zurückgehalten und nach Ablauf der Inkubation auf einmal ins Blut abgegeben? Warum tritt die spontane Serumkrankheit nur bei etwa 20% der Erstinjizierten auf, während unsere Probe ausnahmslos eine Serumkrankheit auszulösen in der Lage ist? Diese Fragestellung gilt für die anderen Exantheme auch. Die Beantwortung behalte ich mir in einer besonderen Arbeit vor, da schon die große Zahl der angeschnittenen Probleme die Gefahr der Unübersichtlichkeit mit sich bringt.

V.

Wenn man statt der therapeutischen intramuskulären Injektion bei einer Versuchsperson 0,1 Serum intracutan injiziert und nach dem Verschwinden dieser primären Quaddel, am besten nach ungefähr 8 Stunden, 1 ccm Antiserum intravenös verabfolgt, entsteht eine stark positive Reaktion in Form einer zweimarkstück- bis handtellergroßen Quaddel innerhalb von 30—60 Min. an der Stelle der intracutanen Injektion (Abb. 2). Eine analoge Reaktion ließ sich auch für andere Zustände von Überempfindlichkeit, z. B. gegenüber Ascaridenextrakt und Eiklar

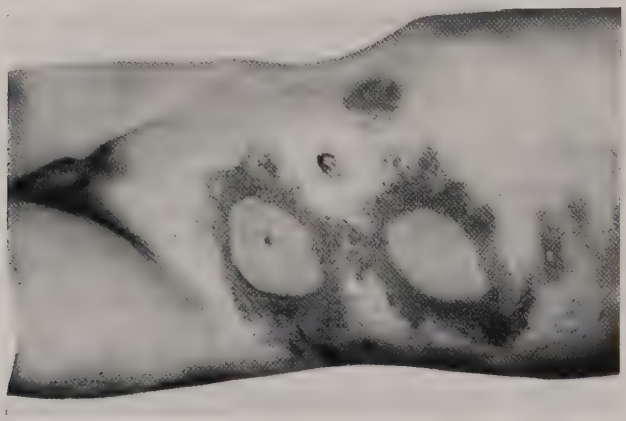


Abb. 2. Positive Reaktion bei Pferdeserum. Unterhalb des Nabels Verdünnung 1:1000, oberhalb unverdünntes Serum.

erzeugen. Diese Methode bietet also *die einfache Möglichkeit des Nachweises eines anaphylaktischen Antikörpers,* von der man hoffen kann, daß sie in einzelnen besonderen Fällen eine wertvolle Ergänzung der *Prausnitz-Küstner*schen Reaktion in verschiedener Richtung darstellt. Weitere Einzelheiten werden in einem der nächsten Hefte der „Klinischen Wochenschrift" beschrieben.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Frage, wieweit Zustände von Überempfindlichkeit beim Menschen der Anaphylaxie zugerechnet werden können, auf Grund des heutigen Standes der Anaphylaxieforschung erörtert.

2. Die Serumkrankheit wird auf diese Fragestellung hin geprüft. Dabei zeigt sich als wichtigstes Ergebnis, daß man mit einfacher Versuchsanordnung die Serumkrankheit zu beliebiger Zeit innerhalb ihrer Inkubationszeit willkürlich induzieren kann, und zwar mit Hilfe des Phänomens der inversen Anaphylaxie. Die Serumkrankheit tritt im Gegensatz zum spontanen Verlauf bei der angewandten Methode ausnahmslos und gesetzmäßig auf.

3. Intensität und Ausbreitung der Serumkrankheit lassen sich beliebig variieren.

4. Die Bedeutung dieser bisher unbekannten Möglichkeit für die Serumkrankheit im Besonderen und für die klinische Betrachtungsweise allergischer Probleme im allgemeinen wird auseinandergesetzt.

5. Mit ganz geringer Modifikation der Technik läßt sich eine einfache, klinisch brauchbare Methode des Antikörpernachweises beim Menschen ableiten.

Schrifttum.

Zusammenfassende Arbeiten.

Bessau, G.: Pfaundler-Schlossmanns Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 2. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931. — *Coca, A. F.:* Erg. Hyg. **14**, 538 (1933). *Doerr, R.:* Allergie und Anaphylaxie, Kolle-Wassermanns Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 1, S. 759. 1929. — *Kämmerer, H.:* Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1934. *Kallos, P.* u. *L. Kallos-Deffner:* Erg. Hyg. **19**, 178 (1937). — *Karrenberg, C. L.:* Jb. allerg. Krkh. **1**, 99 (1937). — *Moog, O.:* Hautfunktionsprüfungen. Jena: Gustav Fischer 1927. — *Pirquet, v.* u. *Schick:* Die Serumkrankheit. Wien 1905. *Schittenhelm, A.:* Serumkrankheit und Serumanaphylaxie. Bergmann-Staehlins Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1934. — *Storm van Leeuwen:* Allergische Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1925. — *Urbach:* Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien: Wilhelm Maudrich 1935.

Wichtige Einzelarbeiten.

Aschoff: Med. Klin. **1935 I**, 1. — *Bessau:* Jb. Kinderheilk. **81**, 183 (1915). — *Bessau* u. *Schwenke:* Jb. Kinderheilk. **79**, 123 (1914). — *Büchner:* Med. Klin. **1935 II**, 50. — *Bloch* u. *Steiner-Wourlisch:* Arch. f. Dermat. **152**, 283 (1926). — *Coca:* Med. Klin. **1935 I**, 57. — *Cooke* and *v. d. Veer:* J of Immun **1**, 201 (1916). — *Dale:* J. of Pharmacol. **4**, 167 (1913). — *Doerr* u. *Bleyler:* Z. Hyg. **106**, 371 (1926). — *Goebel:* Kinderärztl. Prax. **1936**, 293. — *Groer, v.:* Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1281. — *Groer, v.* u. *Chwalibogowski:* Z. Kinderheilk. **56**, (1934). — *György, Moro* u. *Witebsky:* Klin. Wschr. **1930 I**, 9. — *Hansen* u. *Nachmann:* Arch. klin. Med. **177**, 432 (1935). — *Hoffmann, E.:* Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin: Markus & Weber 1937. — *Hooker:* J. of Immun. **8**, 469 (1923). *Keller, W.:* Klin. Wschr. **1932 I**, 855. — *Kellet:* J. of Path. **33**, 901 (1930); **41**, 479 (1935). — *Königstein* u. *Urbach:* Zit. nach *Urbach.* — *Lewis* and *Loomis:* J. of exper. Med. **1925**, 411. — *Longcope* u. *Mackenzie:* Zit. nach *Doerr.* — *Moro:* Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932. — *Naegeli, de Quervain* u. *Stadler:* Klin. Wschr. **1930 I**, 924. — *Niederwieser:* Kinderärztl. Prax. **1936**, 449. — *Opie* and *Furth:* J. of exper. Med. **43**, 469 (1926). — *Prausnitz* u. *Küstner:* Zbl. Bakter. **86**, 160 (1921). — *Richet:* Die Anaphylaxie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1920. — *Rössle:* Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 456, 609. — Virchows Arch. **299**, 359 (1937). — *Schiemann* u. *Meyer:* Z. Hyg. **106**, 607 (1926). — *Schürmann:* Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1114. — *Sticker:* Zit. nach *Kämmerer.* — *Suarez:* Zit. nach Zbl. Hyg. **19** (1929). — *Tezner:* Jb. Kinderheilk. **142**, 69 (1934); **145**, 86 (1935). — *Tonietti:* Z. exper. Med. **45**, 30 (1925). — *Tuft* and *Ramsdell:* J. of Immun. **16**, 411 (1929). — *Ustvedt:* Norsk Mag. Laegevidensk. **1920**, 625. — *White:* Zit. nach *Kämmerer.* — *Wolff-Eisner:* Zit. nach *Doerr.* — *Zinsser* and *Enders:* J. of Immun. **30**, 327 (1936).

Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.

(Aus der Heidelberger Universitäts-Kinderklinik [Leiter: Prof. Dr. *Duken*].)

Cerebrale Erkrankungen und Gefäßgeschwülste bzw. Gefäßmißbildungen.

Von

Fr. Koch,

Assistent der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. März 1938.)

Wenn man das kinderärztliche Schrifttum kurz überblickt, so wird man wenig Beiträge über den Zusammenhang von cerebralen Erkrankungen mit Gefäßmißbildungen bzw. Gefäßgeschwülsten finden, und doch wird gerade der Kinderarzt häufig Gelegenheit haben, hierher gehörige Fälle zu beobachten.

Werner Schäfer aus unserer Klinik beschrieb 1931 ein Kind mit halbseitigem Gehirn- und Gesichtshämangiom. Des weiteren berichten *Heuyer* und *Vogt* über einen 7jährigen epileptischen Knaben mit kongenitaler Lues, bei dem die Röntgenaufnahme eine cerebrales Angiom ergab, und *van Westriemen* über einen geistig zurückgebliebenen 6jährigen Knaben, der im Status epilepticus zur Aufnahme kam — nachdem schon seit dem 3. Lebensjahr kurzdauernde Anfälle bestanden — bei dem sich neben einem Hämangiom im Trigeminusgebiet gleichfalls ein röntgenologisch bestätigtes cerebrales Angiom fand.

Dagegen weist das übrige Schrifttum, vor allem seit der zusammenfassenden Arbeit von *Bergstrand*, *Olivekrona* und *Tönnis*, zahlreiche hierhergehörige kasuistische Arbeiten auf, und zwar handelt es sich bei den beschriebenen Fällen meist um Kinder oder um Patienten, bei denen der Beginn der Erkrankung bis weit in das Kindesalter zurückgeht.

So berichten, um nur einige Autoren anzuführen, *Kreysenburg* und *Hansing* über einen 8jährigen Knaben mit ausgedehnten Naevi an Kopf und Körper mit Imbezillität und über einen 4jährigen mit Naevus und epileptischen Anfällen; *Joiris* und *Fauchamps* über ein $4^1/_2$jähriges Kind, bei dem Naevus und gleichzeitiges Glaukom bestand, das seit dem 11. Monat kontralaterale Anfälle mit vorübergehenden Lähmungen von Arm und Bein hatte. Auch bei dem 32jährigen Patienten, den *Mayer* beschreibt, begann die Erkrankung mit 4 Monaten. Das Alter der 5 Patienten *Levins* schwankt zwischen 9 Monat und 34 Jahren. Die Fälle von *Lochmann* sind 8 und 7 Jahre. *Subirana* endlich berichtet über eine 10jährige, die seit dem 3. Lebensjahr krank war, und *Makay* über eine 11 Monate alte Frühgeburt mit Hämangiom an Kopf, Gesicht und Nacken mit Buphtalmus rechts, bei der seit dem 3. Monat halbseitige Krämpfe bestanden, die er durch ein cerebrales Hämangiom erklärt. *Schiötz* stellt ganz allgemein fest, daß der Beginn der Erkrankung meist in der Kindheit liegt.

Wir selbst hatten Gelegenheit, im letzten Jahr einen hierher gehörigen Fall zu beobachten sowie auch die von *Schäfer* beschriebene Patientin nachzuuntersuchen, und wir wollen im folgenden hierüber berichten.

Bei beiden Kindern handelt es sich um eine Krankheit, die heute unter dem Namen *Sturge-Weber*sche Krankheit beschrieben wird.

Sturge nahm 1879 bei einem Befund von kongenitalem Glaukom und gleichseitigem Naevus flammeus und epileptiformen Krampfanfällen an, daß auch das Gehirn Sitz einer gleichartigen Naevusbildung sei, nachdem bereits 1860 *Schirmer* Naevus flammeus und kongenitales Glaukom gleichzeitig gefunden hatte. In der Folgezeit weist vor allem das ophthalmologische Schrifttum auf gleichsinnige Fälle hin. 1913 findet zuerst *Hebold* bei der Obduktion Verkalkungen der Hirnrinde unter den erweiterten Piavenen, Verkalkungen, die *Parkes-Weber* 1923 im Röntgenbilde nachweist, zunächst unter der Annahme, daß es sich um verkalkte Gefäße des Angioms handele, was *Geyelin* und *Penfield* 1929 richtig zu stellen vermögen, daß es sich nämlich um Verkalkungen der kleinsten Gefäße in der grauen Rindensubstanz handelt.

Damit sind auch schon die Hauptsymptome des Krankheitsbildes der *Sturge-Weber*schen Krankheit erwähnt, nämlich *Naevus flammeus, kongenitales Glaukom* und *doppelt konturierte*, geschlängelte *Kalkschatten* im Röntgenbild des Schädels. Neben diesen Cardinalsymptomen — die, wir wie später noch zeigen werden, auch nicht immer gleichzeitig vorhanden sein müssen — findet sich von den schwersten zu den leichtesten Fällen eine ganze Skala von Befunden.

Schwerste Fälle zeigen hochgradige Imbezillität oder Idiotie, ausgedehnte Paresen, dauernder oder vorübergehender Art, Sehstörungen bis zur Blindheit, Hemianopsie, Epilepsie, Fettsucht, Störungen der Sexualsphäre usw. Bei weniger schweren Fällen finden sich die verschiedensten Kombinationen der Symptome: Naevus flammeus und Glaukom, Naevus flammeus mit Gehirnveränderungen und Epilepsie und schließlich Fälle mit Veränderungen der Gehirngefäße kleinster Art, die nur zum Bilde eines lokalisierten Krampfanfalles führen. So fehlte z. B. bei allen 4 von *Bergstrand* pathologisch-anatomisch untersuchten Fällen sowohl Naevus wie Glaukom. Leichteste Fälle — Formes frustes — von *Sturge-Weber*scher Krankheit sind vielleicht jene, bei denen sich nur ein Naevus flammeus in einem oder in mehreren Ästen des Trigeminus oder an anderen Körperstellen finden. Denn der Naevus muß nicht notwendigerweise im Gesicht lokalisiert sein. Er kann auf der gleichen Rumpfseite oder an den Extremitäten sich befinden, wie ein Fall *Vomas* zeigt, bei dem sich rechtsseitiges Glaukom mit gleichseitigem Naevus an Arm und Bein fand. Die Gefäßveränderungen selbst schwanken von den feinsten Teleangiektasien im Bereich des Ausbreitungsgebietes eines Nerven — ja sie können ganz fehlen, wie wir oben gesehen — bis zum voll ausgebildeten Hämangiom. Schon daraus, daß die Ausbreitung der Naevi fast immer im Bereich eines der Trigeminusäste oder über den Bezirk

entsprechender sympathischer Nerven sich erstreckt, läßt sich schließen, daß es sich um eine Störung im Nerven- und Gefäßsystem handelt.

Was die Augensymptome betrifft, so werden diese selten vermißt, müssen aber nicht immer da sein, wie auch der Fall *Schäfer* zeigt, bei dem sich keine solche fanden. Meist handelt es sich um Angiom-ähnliche Veränderungen in der Chorioidea, die nicht den Charakter eines circumscripten Tumors, sondern den einer Verdickung haben, die nach dem hinteren Augenpol zunimmt. Dieses angiomatöse Gebilde kann, wie *Wagemann* gezeigt hat, sogar verknöchern. Wie es Formes frustes von *Sturge-Weber* gibt — wenn man sie so nennen darf — die sich nur in einer Naevusbildung äußern, so scheint es auch Fälle zu geben, bei denen sich nur Chorioideaveränderungen finden.

Mit zu den konstantesten Symptomen *Sturge-Weber*scher Krankheit gehören die doppelkonturierten, geschlängelten Kalkschatten im Röntgenbild. Diese können bereits in frühester Jugend vorhanden sein, wie ein Fall *Levin*s zeigt, bei dem sich im Alter von 9 Monaten bereits eine schwere Verkalkung fand. Doch kann diese auch bei der ersten Untersuchung fehlen, und dies ist um so wahrscheinlicher, je jünger wir das Kind erstmals untersuchen. Zeigt doch beispielsweise der Fall *Schäfer*s bei seiner ersten Untersuchung 1930 im Alter von 1 Jahr keinerlei Zeichen von Verkalkung, während sich heute im Alter von 8 Jahren — wie uns Herr Dr. *Erbsen* vom Saarbrückener Krankenhaus mitteilt — im Röntgenbild die typischen doppelkonturierten, geschlängelten Kalkschatten finden. Auch unser letzter Fall weist keine Zeichen von Verkalkung auf. Desgleichen wurden Augensymptome vermißt, und doch glauben wir, daß es sich um einen Fall von *Sturge-Weber*scher Krankheit handelt.

Krankengeschichte: Ingeborg D., geb. 19. 1. 36, Tag der Aufnahme 19. 12. 36.

Familienanamnese: Die Großmutter leidet an Angina-pectoris-Anfällen. Die beiden Eltern sind gesund. Krämpfe sind in der Familie nie beobachtet worden.

Eigene Anamnese nach Angaben der Mutter: Normale Geburt, 1. Kind, keine Atemnot, schrie direkt nach der Geburt. Über der linken Stirn- und Kopfhälfte sei ein ausgedehntes Muttermal gewesen. Seit der 9. Woche beständen Krämpfe, die fast täglich auftreten würden. Die Kleine halte die Luft an und werde blau, dabei seien starke Zuckungen im Gesicht rechts und im rechten Arm. Die Dauer des einzelnen Anfalles wechsle sehr stark. Zwischendurch auch anfallsfreie Zeiten. Sitzen könne die Kleine nicht, sie greife auch nicht nach vorgehaltenen Gegenständen.

Befund: Auffällt von vornherein der etwas kleine Kopf, an dem sich im Bereich des linken ersten Trigeminusastes ein ausgedehntes Hämangiom befindet. Die Kleine ist ruhig, kann nicht sitzen, fixiert nicht. Lungen und Herz zeigen perkutorisch-auskultatorisch keinen pathologischen Befund. Der Leib ist weich, die Leber steht 1 Querfinger unter dem Rippenbogen, die Milz ist nicht zu tasten. Biceps- und Tricepsreflex rechts = links, Bauchdeckenreflexe seitengleich, Kniesehnenreflex und Achillessehnenreflex rechts gut auslösbar, links nur schwach. Das linke Bein ist hypertonischer als rechts, umgekehrt ist der rechte Arm hypertonischer als der linke. Dabei besteht eine ausgesprochene Spitzfußstellung, dazu Ödeme auf dem Fußrücken bei gut auslösbarem *Chvostek*schen Phänomen. (Die letzten Symptome sind nicht mehr nachweisbar nach Behandlung der zur Zeit bestehenden latenten Tetanie.) Das Blutbild zeigt keine wesentliche Abweichung von der Norm, die Wa.R. ist negativ, das Röntgenbild zeigt ein, für das Alter, sehr dickes

Schädeldach bei nahezu geschlossener großer Fontanelle. Kalkherde sind nicht zu erkennen. Veränderungen am Augenhintergrund konnten von seiten der Augenklinik nicht festgestellt werden. Krämpfe der geschilderten Art wurden während der Dauer des Hierseins mehrfach beobachtet, wobei der erste nicht rechtsseitig, sondern sich auf der linken Seite abspielte. Die weiteren Anfälle, die sich zum Teil mehrfach an einem Tage einstellten, begannen jeweils mit einem Aufschrei, die Kleine wurde blau, cyanotisch, hielt den Atem an, dann traten tonisch-klonische Zuckungen im rechten Facialisgebiet sowie im rechten Arme auf. Die Dauer der einzelnen Anfalles schwankte zwischen Sekunden und Minuten. Von einer Behandlung wurde bei der Imbezillität des Kindes Abstand genommen.

Epikrise. Es handelt sich also um ein 1jähriges Kind, bei dem seit Geburt ein ausgedehntes Hämangiom im Bereich des 1. linken Trigeminusastes besteht, das seit langem an tonisch-klonischen Krämpfen, vorwiegend kontralateral, leidet. Doppelkonturierte, geschlängelte Kalkschatten wurden im Röntgenbilde vermißt, doch mag dies, wie wir oben gezeigt haben, mit dem Alter des Kindes zusammenhängen. Symptome von seiten der Augen waren gleichfalls nicht festzustellen. Ähnliche Fälle sind bekannt — *Sofer*, *Klausen* und *Parkes-Weber* — zum andern mag eine histologische Untersuchung solche aufweisen, wie in einem Falle *Seefelder*s, der solche am *Schlemm*schen Kanal nachwies.

Wie sind nun die pathologisch-anatomischen Befunde bei *Sturge-Weber*s Krankheit? *Bergstrand* schreibt: Die pathologisch-anatomischen Einzelheiten verhalten sich äußerst wechselnd. Sämtliche im Schrifttum beschriebenen Fälle haben aber neben Verkalkungen in der Hirnrinde, die wohl das wesentliche sind, Veränderungen in den Piavenen aufzuweisen. Neben Atrophie dieser findet sich meist eine Dilatation und Hypertrophie. Es können Bilder entstehen, bei denen eine ganze Hirnhälfte hypoplastisch und von einem Wirrwarr dilatierter Venen bedeckt ist.

Nicht immer muß gerade das Hirn Sitz dieser erweiterten Piagefäße sein. So beschreibt *Cobb* einen Fall von Hautnaevus und varikösen Piravenen über dem Lumbalsack. Erwähnen möchten wir hier auch die Wirbelangiome, die, wie *Schmorl* und *Töpfer* pathologisch-anatomisch zeigten, sich gar nicht selten finden. Konnten sie doch bei einem Untersuchungsmaterial von 3800 Fällen diese in 10% mit vorwiegendem Befallensein der Brustwirbelsäule, seltener der Lendenwirbelsäule und am wenigsten der Halswirbelsäule nachweisen. Auch diese gehen häufig mit Hämangiomen von Haut, Leber oder Milz einher, wie *Lamy* und *Weismann* zeigen. Es handelt sich hier um eine 23jährige Patientin, die nach einem Sturz Schmerzen im Kreuz verspürte und nicht mehr stehen konnte. Es wurde zunächst eine Fraktur angenommen und ein Gipsbett angefertigt. Nach 1 Jahr war das Röntgenbild völlig unverändert. Der Wirbelkörper samt Querfortsatz war vergrößert und in der Struktur aufgelockert und entkalkt ähnlich Bienenwaben. Neben Rarefikation und Entkalkung fand sich Neubildung von Knochentrabekeln, also An- und Abbau. Ursache dafür war ein Wirbelangiom. Diese Angiome können die Grenze des Knochens überschreiten, sich im Wirbelkanal ausbreiten,

damit Druckerscheinungen am Rückenmark bis zur Paraplegie oder bei Wachstumsrichtung gegen die Wirbelbögen Wurzelneuritis erzeugen.

Nicht unerwähnt möchten wir hier auch 2 Fälle lassen, die wir kürzlich beobachteten, die klinisch als Hämangiom im Bereich der Lendenwirbelsäule imponierten, bei denen erst die Operation das Vorliegen einer Meningocele erwies, woran bei einem solchen Sitz der Hämangiome ja immer gedacht werden muß.

Differentialdiagnostisch kommen nun bei *Sturge-Weber*s Krankheit einige andere Erkrankungen in Betracht, die aber meist leicht abzutrennen sind, da sie mit anderen Geschwülsten kombiniert sind, so die *Lindau*sche Krankheit mit Hypernephromen, die *Recklinghausen*sche Krankheit mit Meningeomen und die *Bourneville*s mit anderen, wie etwa Adenoma sebacea.

Ätiologisch handelt es sich um eine angeborene Anlage, bei der die anatomischen Veränderungen sicher bei der Geburt vorhanden sind, wenn sie auch später an Umfang zunehmen, wie dies ja beim Naevus flammeus leicht festzustellen ist, wofür aber auch der spätere Nachweis typischer Kalklinien, der früher nicht möglich war, bei unserem Falle *Schäfer* spricht. Nach *G. L. Streeter* kann man 5 Stadien in der Entwicklung der Hirngefäße beobachten: das angioblastische Urstadium, aus dem sich Arterien und Venen (2. Stadium) herausbilden, die Scheidung in ein äußeres, durales und cerebrales Gefäßsystem durch die Entwicklung der Dura und Meningen (3. Stadium), die Anpassung der Gefäße an die sich herausbildenden einzelnen Hirnabschnitte (4. Stadium) und die histologische Differenzierung der Gefäßwand in die endgültige Arterien- und Venenwand (5. Stadium).

Diese angeborene Anlage kann schließlich auch erblich sein. *Bergstrand* erwähnt die Veröffentlichung *Geyelin*s und *Penfields*, die einen Vater mit seinen sämtlichen 4 Kindern umfaßt, die alle an einer typischen *Sturge-Weber*schen Krankheit litten. *Touraine*, *Solente* und *Gautier* endlich berichten über eine Familie mit 10 Kindern, von denen 2 Angiome an Gesicht und Extremitäten mit einer Idiotie zeigten, ein 3. schließlich einen ausgedehnten Pigmentnaevus hatte. Erwähnen möchten wir noch hier, daß bei dem Falle *Schäfer*s ein später geborenes Kind mit einer Mißbildung zur Welt kam. Es fehlt die linke Hand bei einer Verkürzung des rechten Armes. Da Hauthämangiome sich — allerdings mit wechselndem Sitz — vererben, diese aber wie die Rankenangiome des Gehirns aus demselben Keimblatt stammen, vertritt *Burmester* sogar den Standpunkt, daß die Unfruchtbarmachung durchzuführen sei.

Therapeutisch kommt neben Röntgen-Radiumbestrahlung die operative Excision der fraglichen Partien in Betracht. Der Fall *Schäfer*s wurde in mehrfachen Sitzungen im Saarbrücker Krankenhaus mit Radium bestrahlt. Nach einer anfänglichen Besserung, die zum zeitweiligen Aussetzen der Anfälle bei guter geistiger Entwicklung führten, sind neuerdings wieder, wie wir bei einer Nachuntersuchung feststellen konnten, Anfälle aufgetreten. Bei unserm letzten Falle haben wir bei

der Imbezillität des Kindes von einer Behandlung abgesehen. Nach *Olivekrona* scheint die operative Behandlung die meisten Aussichten auf Erfolg zu bieten.

Wir hatten nun im letzten Jahr Gelegenheit, ein weiteres Kind zu beobachten, bei dem sich bei der ersten Untersuchung auf Grund von feinsten Teleangiektasien und einigen erweiterten Venen bei anamnestischen Halbseitenanfällen der Verdacht auf *Sturge-Weber*sche Krankheit ergab. Wir wollen nun zuerst Krankengeschichte und Befund bringen, dann die Gründe auseinandersetzen, warum wir unsere erste Diagnose aufgaben und ein Aneurysma arterio-venosum annahmen.

Krankengeschichte: Rolf M., geb. 3. 11. 32. Tag der Aufnahme 22. 11. 37.

Familienanamnese: Vater 33 Jahre alt, hatte mit 18 Jahren einen Ausschlag am ganzen Körper, dessentwegen er Spritzen in den Arm bekam (im ganzen nur einige wenige). Er habe dann die Behandlung abgebrochen, da Schmerzen im Arm und eine blauschwarze Verfärbung auftraten. Zur Zeit sei er wegen nervöser Erschöpfung arbeitsunfähig. Wie wir bei einer späteren Anfrage bei der behandelnden Klinik erfahren, handelt es sich um eine typische Paralyse.

Die Mutter ist 32 Jahre alt und gesund. Die beiden älteren Brüder von 12 und 10 Jahren sind gleichfalls gesund. Die Wa.R., die auf Grund der beim Vater festgestellten Paralyse angestellt wurde, war sowohl bei der Mutter wie bei sämtlichen Kindern negativ.

Die Großmutter mütterlicherseits habe 2mal einen Nervenzusammenbruch mit vorübergehender Muskelschwäche gehabt. Ein Schwesterkind der Mutter leide an Anfällen, die meist halbseitig beginnen, dann aber auf den ganzen Körper übergriffen. Der Arzt habe gemeint, die Kleine sei zu schnell gewachsen. Bei einer ambulanten Untersuchung in der Wohnung der Eltern konnte unsererseits ein pathologischer Befund nicht festgestellt werden.

Eigene Anamnese nach Angaben der Mutter: Die Geburt des Kleinen sei rechtzeitig erfolgt nach normaler Schwangerschaft. Geburtsgewicht etwa 8 Pfund. Der Kleine habe gleich nach der Geburt geschrieen, sei nicht blau geworden. Im Alter von 3 Wochen seien zum erstenmal Krämpfe aufgetreten, der linke Mundwinkel habe gezuckt, desgleichen der linke Arm und das linke Bein. Die Augen seien ganz verdreht gewesen (Blickrichtung weiß die Mutter nicht mehr anzugeben). Der einzelne Anfall habe etwa 3 Min. gedauert und sei jede halbe Stunde während zweier Tage aufgetreten. Die weitere Entwicklung ist nach Angaben der Mutter in keiner Weise abweichend von der der übrigen Geschwister. Im Frühjahr 1937 bekam der Kleine den Keuchhusten. Seither klagt er viel über Kopfschmerzen. Eines Tages sei es dabei zu einer Lähmung des linken Armes und linken Beines gekommen. Die Dauer dieser Lähmung habe etwa 1 Stunde betragen. Hinterher habe er über anhaltende Kopfschmerzen geklagt, Arm und Bein habe er wohl wieder bewegen können, doch auffallend schlechter, als dies früher der Fall war. Das linke Bein habe er immer nachgezogen, sei hängen geblieben und oft hingefallen. Seither habe der Kleine 5 Anfälle gehabt, dabei sei er bei sich, könne aber nicht reden, links im Gesicht zuckten alle Muskeln, der linke Arm und das linke Bein seien dabei in dauernder Unruhe. Seit dem 3. Anfall im Juni, der über einen Tag angehalten habe, sei der Gang auffallend schlecht geworden, zuletzt aber wieder besser. Über dem rechten Scheitelbein besteht eine knöcherne Schwellung, die bei der Geburt sicher nicht bestanden habe, aber doch schon so lange besteht, daß die Mutter nicht mehr weiß, wann ihr diese erstmals aufgefallen ist. Der Anfälle und der dauernden Kopfschmerzen wegen bringt die Mutter den Kleinen jetzt zur Untersuchung.

Befund: Munterer, frischer Junge, der sofort Zutrauen faßt, munter erzählt und der Untersuchung keinen Widerstand entgegensetzt. Bei der Betrachtung fallen

feinste Erweiterungen der Capillaren im Bereich des 2. rechten Trigeminusastes auf. Über dem rechten Stirnbein ist eine deutliche Venenzeichnung zu sehen, die später nach dem Abscheren der Haare noch viel deutlicher zutage tritt. Dabei findet sich auch über dem Augenlid eine etwa bohnengroße teigige, auf der Unterlage verschiebliche Schwellung. Über dem rechten Scheitelbein ist eine kalottenförmige knöcherne Vorwölbung zu tasten (Abb. 1, 2, 3). Nach dem Abscheren der Haare zeigt sich eine Vene, die im Winkel zwischen Scheitelbein und Hinterhauptsbein den knöchernen Schädel durchbricht, nach vorne und nach der Seite hin abfließt, wobei die abfließenden Venen sehr stark erweitert sind. Bei einer Kompression der Vene an der Austrittsstelle fällt das ganze zugehörige Gefäßgeflecht zusammen, der Kleine klagt über starke Kopfschmerzen.

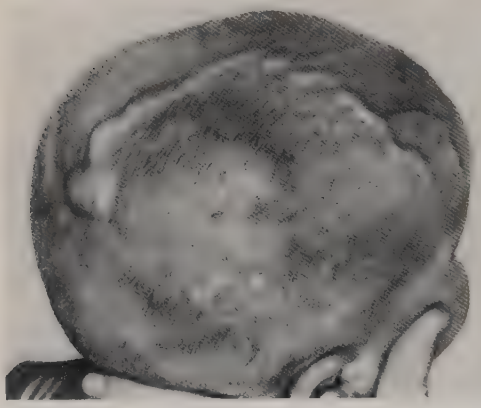


Abb. 1. Rolf M. Aneurysma arterio-venosum. Deutliche Durchbruchsstelle der Vene durch den Schädel sowie Erweiterung der abführenden Gefäße.

Die Haut ist gut durchblutet, kein Ikterus, keine Ödeme. Die Lungengrenzen sind an gehöriger Stelle mäßig verschieblich bei normalem Klopfschall und reinem Bläschenatmen. Das Herz ist gering verbreitert, über allen Ostien ein deutliches systolisches Geräusch zu hören bei einer Akzentuation der 2. Töne. Die Leber ist nicht zu tasten, ebensowenig die Milz, eine Resistenz im Leib nicht zu fühlen. Genitale äußerlich o. B.

Der neurologische Befund ergibt an den Hirnnerven eine zeitweise vorhandene, nicht sehr deutliche Schwäche im Bereich des linken Facialis. Die Pupillen sind rund, reagieren seitengleich und ausgiebig auf Licht und Konvergenz. Von seiten der Augenklinik wird eine beiderseitige ziemlich hohe Hyperopie (skiaskopisch etwa +7,0) und ein Astigmatismus hyperopicus festgestellt. Genaue Visusprüfungen sind nicht möglich. Am Hintergrund erscheint die rechte Papille allseitig unscharf und leicht prominent (unter 1,0 Dioptr.), sicher unschärfer als auf der linken Seite. Gefäße stärker als normal geschlängelt. Am linken Auge findet sich eine nur eben angedeutete unscharfe Papille bei gleicher Refraktionsanomalie. Wegen des rechts ungleich stärkeren Befundes der deutlich erkennbaren Prominenz, die links nicht vorhanden, des peripapillären Ödems wird der Verdacht auf eine beginnende Stauungspapille rechts ausgesprochen. Eine spätere Kontrolluntersuchung ergibt den gleichen Befund. Die übrigen Hirnnerven zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Sämtliche Reflexe links sind mit Ausnahme der Bauchdecken gegenüber rechts gesteigert. Links ist ein deutlicher Fuß- und Patellarklonus auszulösen, Babinski, Gordon und Oppenheim links positiv.

Die Sensibilität ist in ihren Feinheiten nicht zu prüfen, doch scheinen keine wesentlichen Abweichungen zu bestehen. Bei der Motilitätsprüfung findet sich eine deutliche Differenz zwischen rechts und links mit einer deutlichen spastischen Starre der linken Seite. Der Gang ist mit Spitzfußstellung und Zirkumduktion links völlig dem eines Apoplektikers gleichend. Beim Kniehackenversuch sowie beim Fingernasenversuch zeigt sich eine deutliche Ataxie links.

Die Schädelaufnahme ergibt etwas klaffende Schädelnähte, starke Zeichnung der Diploevenen, namentlich im Bereich des Scheitelbeines; deutlich verbreiterte

Durchtrittsstellen der Venen; die Sella ist überall scharf begrenzt und erscheint ziemlich klein. Die Tangentialaufnahmen zeigen die gleichen Verhältnisse.

Bei der Thoraxaufnahme ist das Zwerchfell an normaler Stelle, die Lungenfelder hell, die Hili ohne Besonderheiten, das Herz nach links deutlich verbreitert.

Die Blutuntersuchung ergibt sowohl in bezug auf die roten wie auf die weißen Zellen kein Abweichen von der Norm. Die Wa.R. ist negativ. Bei der Liquoruntersuchung war der Druck etwas erhöht, die Eiweißrekationen negativ, bei $^7/_3$ Zellen, der Liquorwassermann negativ, Goldsol- und Mastixkurven völlig normal. Von einer Encephalographie wurde abgesehen.

Bei der weiteren Beobachtung fällt noch mehr die starke Erweiterung der zu- und abführenden Gefäße auf. Dabei ist ein deutliches systolisches Geräusch über allen Gefäßen wahrzunehmen. Anfälle sind in der Zeit der Beobachtung nicht festzustellen gewesen, der Kleine war frisch und munter, die Behandlung bestand in Röntgenbestrahlungen, die in späteren Sitzungen wiederholt werden sollen. Von einer arteriographischen Untersuchung wurde wegen der Bedeutung des Eingriffes abgesehen. Eine spätere therapeutische Unterbindung der zuführenden Gefäße wurde in Erwägung gezogen.

Abb. 2. Rolf M. Aneuryma art. Kalottenförmige knöcherne Vorwölbung am Scheitelbein rechts.

Abb. 3. Rolf M. Aneurysma art. Deutliche Venenzeichnung sowie Teleangiektasien im Bereich des r. 2. Trigeminusastes.

Epikrise. Fassen wir zusammen, so finden wir, abgesehen von dem postapoplektischen Zustandsbild, folgenden Befund: Eine Erweiterung der zu- und abführenden Gefäße der rechten Kopfhälfte mit einer teleangiektatischen Erweiterung der feinsten Capillaren im Bereich des rechten zweiten Trigeminusastes. Über den größeren Gefäßen an Kopf und Hals ist ein deutliches systolisches Geräusch zu hören, eine deutliche Pulsation der erweiterten Gefäße festzustellen. Das Herz selbst zeigt eine geringe Verbreiterung bei systolischem Geräusch und klappenden zweiten Tönen. Am Scheitelbein rechts findet sich eine kalotenförmige knöcherne Vorwölbung. Im Röntgenbild zeigen sich die Gefäßkanäle stark erweitert bei deutlich verbreiterten Gefäßschatten. Der Augenhintergrund schließlich

zeigt rechts eine unscharf begrenzte Papille mit beginnender Stauung. Befunde, die man, abgesehen von den Teleangiektasien, beim *Sturge-Weber* nicht zu sehen bekommt, wohl aber zum Symptomenbild eines Aneurysma arterio-venosum passen. In der Reihe der Befunde, die ein solches Aneurysma bietet, fehlen allerdings die im Röntgenbild nachweisbaren, meist kreisrunden Verkalkungsschatten. Doch mag dies, wie auch bei unseren Fällen von *Sturge-Weber*scher Krankheit, mit dem jugendlichen Alter des Patienten zusammenhängen und dies zu finden in einem späteren Zeitpunkt der Untersuchung möglich sein. Kommt noch hinzu, daß arteriovenöse Aneurysmen, die an sich nicht selten sind, in diesem Alter — wenigstens soweit wir die Literatur übersehen — kaum beobachtet wurden. Lediglich *Ortmann* berichtet über eine 6jährige Patientin mit tödlicher Blutung aus einem Aneurysma der Arteria cerebri ant. im Anschluß an eine körperliche Anstrengung und *Dale* und *Courville* über einen 9jährigen Patienten, der gleichfalls an einer Blutung starb, doch scheint es sich hier um ein rein venöses Angiom gehandelt zu haben. *Dandy* schreibt auch, daß bei 44% seiner Fälle erst nach dem 30. Lebensjahr die ersten Krankheitserscheinungen auftraten. Der jüngste Patient, den *Tönnis* in seinem Material beschreibt, war 12 Jahre alt, nachdem bereits 2 Jahre zuvor die ersten Beschwerden auftraten. Warum diese Aneurysmen erst so spät Erscheinungen machen — obwohl sie doch angeboren sind — glaubt *Tönnis* durch die besonderen Kreislaufverhältnisse bei Kindern und Erwachsenen erklären zu können, daß nämlich mit dem Älterwerden bei gleichbleibenden Blutmengen pro Kilogramm Körpergewicht die Umlaufsgeschwindigkeit verlangsamt wird, was zu einer verminderten Sauerstoffversorgung und Ernährungsstörung der Hirnrinde führt, zumal wenn durch die ständig abnehmende Anpassungsfähigkeit der Capillaren und kleinen Arterien der notwendige Kollateralkreislauf nicht mehr genügend gesichert ist. Diese Ernährungsstörungen bedingen die ersten Krankheitserscheinungen. Daß wir hier in unserem Falle so früh Gelegenheit hatten, Krankheitserscheinungen zu beobachten, mag mit dem Keuchhusten zusammenhängen, da es in einem der Hustenanfälle zur Blutung und Apoplexie kam; ein Krankheitsbeginn, wie er nach vorherigen sensiblen oder motorischen Reizerscheinungen sonst bei Aneurysma häufig ist, abgesehen davon, daß dies meist erst in späteren Lebensjahren eintritt. Je nach dem Sitze der Blutung stellen sich die verschiedensten Symptome ein, sei es Lähmungen, Aphasien, Hemianopsien, Amaurosen, teils flüchtiger, teils langdauernder Art. Thrombosen und Verkalkungen der Gefäße verstärken die Zirkulationsstörungen und führen damit zu einem langsam immer stärker werdenden Ausfall der Rinde und zur Verstärkung der Symptomenbilder. Diese Verkalkungen, die meist kreisrund sind, gehören, wie *Tönnis* schreibt, zusammen mit dem systolischen Gefäßgeräusch und den sekundären Gefäß- bzw. Herzerweiterungen mit zu den konstantesten Symptomen eines arteriovenösen Aneurysma, obwohl auch diese Befunde nicht immer

gleichzeitig zusammen vorkommen müssen. So fand *Tönnis* bei seinen 22 Fällen systolische Gefäßgeräusche nur in 4 Fällen, Herzerweiterung bei keinem einzigen Falle, was er auf die frühzeitige Erfassung mittels arteriographischer Darstellung zurückführt. Daß dies nicht immer der Fall sein muß, zeigt unser Patient. Die Hypertrophie und Erweiterung selbst wird allgemein auf eine Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge zurückgeführt. *Röttgen* beschreibt neuerdings 4 Fälle mit arteriovenösen Aneurysmen, bei denen sich eindeutige Auswirkungen auf Herz und peripheren Kreislauf fanden, derart, daß nach der therapeutischen Unterbindung der entsprechenden Carotis communis bzw. externa eine röntgenologisch nachweisbare Verkleinerung eines vorher dilatierten Herzens festzustellen war; gleichzeitig zeigte sich eine Seitendifferenz des Blutdruckes, auf der herdgekreuzten Seite waren nämlich die Werte bis zu 20 mm höher als auf der herdgleichen Seite. *Gaal* fand bei Aneurysma der Carotis interna eine Doppelkontur der im ganzen erweiterten Sella, was er durch Usur der Sella erklärt, was ihn zu dem diagnostischen Schluß eines Aneurysma führte. Nach therapeutischer Unterbindung trat Besserung im Befund ein.

Symptome von seiten der Augen sind vereinzelt beschrieben. Neben unscharfer Begrenzung der Papille wird auf gleichseitigen, nicht pulsierenden Exophthalmus hingewiesen.

Liquorveränderungen wurden mit Ausnahme nach Blutungen vermißt.

Was nun die kalottenförmige Vorwölbung am Scheitelbein rechts betrifft, so glauben wir, diese durch vermehrtes Wachstum infolge der gesteigerten arteriellen Durchblutung erklären zu können. So beschreibt *Hewitts* einen Patienten mit Aneurysma am Bein, bei dem das betroffene 2 Zoll länger war als das normale. Auf die Bedeutung einer arteriographischen Darstellung des Aneurysma sei hingewiesen. Sie gibt uns den klarsten Einblick über Sitz und Ausdehnung. Wir selbt nahmen in unserem Falle bei der Bedeutung des Eingriffes davon Abstand.

Bevorzugter Sitz der Aneurysmen sind nach *Cushing*, *Bailay* und *Dandy* das Verzweigungsgebiet der Arteria cerebri media, dann folgt die Arteria cerebri anterior, die Arteria vertebralis und Carotis externa, wobei die Seitenverteilung im allgemeinen die gleiche ist, abgesehen von der Arteria cerebri media, bei der die rechte Seite doppelt so oft befallen ist als die linke.

Pathologisch-anatomisch findet sich Vergrößerung der zu- und abführenden Gefäße, ein oder mehrere Gefäßstämme, die die Verbindung zwischen arteriellem und venösem System herstellen, mitunter an Stelle des Capillarnetzes ganze Gefäßknäuel, Erweiterungen der Gefäßkanäle im Schädeldach usw. Histologisch ist eine Trennung zwischen venösen und arteriovenösen Angiomen nicht möglich, da eine Differenzierung in Arterie und Vene nicht stattgefunden hat. Damit liegt auch der kongenitale Ursprung dieser Aneurysmen fest und gleichzeitig der Zeitpunkt ihrer Entstehung, nämlich vor dem 5. Stadium der Gehirngefäß-

entwicklung nach *Streeter*, in dem sich die Differenzierung der Gefäßwände in die endgültigen Arterien- bzw. Venenwände vollzieht.

Daneben wird noch auf nicht kongenitale Aneurysmen hingewiesen, die uns hier aber weniger interessieren. Ätiologisch kommen dabei in Betracht: Syphilis — woran auch bei unserem Patienten zu denken war, zumal bei der Anamnese des Vaters, was aber bei dem Fehlen sonstiger Symptome auszuschließen war — weiterhin Arteriosklerose, Trauma — so wird von *Grenet* bei einer 10jährigen ein Aneurysma beschrieben, das im Anschluß an ein 5 Jahre zurückliegendes Kopftrauma entstanden sein soll — und schließlich kommen ätiologisch noch Infektionen in Betracht, wie Scharlach, Diphtherie und Endocarditis lenta.

Prognostisch sind Aneurysmen ungünstig, da es jederzeit zu einer tödlichen Blutung kommen kann.

Therapeutisch übt nach *Cushing-Bailey* eine ausgiebig durchgeführte Röntgentiefenbestrahlung einen günstigen Einfluß aus. Unterbindung der zuführenden Arterien am Angiom führt nur dann zu einem Erfolg, wenn alle zuführenden Äste unterbunden werden, was wohl nur in den wenigsten Fällen möglich sein dürfte.

Zusammenfassung.

Es wird über 2 Kinder berichtet, die beide an Krämpfen von Halbseitencharakter litten. Die klinische Untersuchung ergab im einen Falle als Ursache dafür ein cerebrales Hämangiom, im anderen Falle ein Aneurysma arterio-venosum. An Hand dieser beiden Fälle wird das Krankheitsbild der *Sturge-Weber*schen Krankheit bzw. des Aneurysma arteriovenosum eingehend behandelt.

Schrifttum.

Bergstrand, Olivekrona u. *Tönnis:* Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Burmester:* Hämangiom des Gesichtes und Rankenangiom des Gehirnes und Frage der Sterilisation. Ges. Neur. u. Psychiatr. Hamburgs, Sitzg 25. Jan. 1936. — *Dale* and *Courville:* Bull. Los Angeles neur. Soc. **1**, 88. — *Gaal:* Röntgenprax. **8**, 366. — *Heuyer* et *Vogt:* Arch. Méd. Enf. **34**, 27—30. — *Joinis* et *Fauchamps:* Bull. Soc. belge Ophtalm. **70**, 92—97. *Kreysenburg* u. *Hansing:* Z. Neur. **152**, 751—756. — *Lamy* et *Weismann:* Rev. d'Orthop. **23**, 121. — *Levin, Paul:* Arch. of Neur. **35**, 932—934. — *Lochmann:* Radiology **27**, 75—79. — *Makay:* Proc. roy. Soc. Med. **25**, 793, 794. — *Mayer:* Mschr. Psychiatr **92**, 294—298. — *Ortmann:* Z. gerichtl. Med. **18**, 604—608. — *Röttgen:* Weitere Erfahrungen über arteriovenöse Aneurysmen. Sitzg Neur. u. Psychiatr. Würzburg, 24. Aug. 1936. — *Schäfer, Werner:* Mschr. Kinderheilk. **50**, 35. — *Schiötz:* Acta psychiatr. (Københ.) **50**, 683—713. — *Subirana:* Rev. d'Otol. etc. **14**, 773—781. — *Tourraine, Solente* et *Gautier:* Bull. Soc. franç. Dermat. **42**, No 9. — *Wagemann:* Graefes Arch. **1900**. — *van Westriemen:* Mschr. Kindergeneesk. **3**.

Die übrige Literatur betreffend s. bei: *Bergstrand, Olivekrona* u. *Tönnis* sowie bei *Hiller:* Das arterio-venöse Aneurysma. Handbuch der Neurologie, Bd. 11.

Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg.

(Aus der Universitätskinderklinik Freiburg i. Br.
[Vorstand: Professor *C. Noeggerath*].)

Über das Verhalten der Kohlehydrat-Toleranz diabetischer Kinder bei verschiedenen Kostformen *.

Von
Dr. med. habil. **Heinz Hungerland.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Februar 1938.)

Mit der Feststellung der Traubenzuckerausscheidung im Harn bei der Erkrankung an Diabetes mellitus entwickelte sich als erste Form der Behandlung der Entzug des Zuckers, und als man festgestellt hatte, daß auch die Mehlfrüchte die Glykosurie steigern konnten, beschränkte man die Ernährung der Diabetiker vorwiegend auf Eiweiß und Fett. Diese Behandlung, die man geradezu als „symptomatisch" bezeichnen möchte und die die allgemeine Bedeutung des Kohlehydrat- (KH) Stoffwechsels so wesentlich vernachlässigte, hat trotzdem deutliche Erfolge gezeitigt. Diese Erfolge dürfen nicht übersehen werden, wenn heute unter dem Eindruck zahlreicher praktischer Erfahrungen und neuer theoretischer Anschauungen über das Wesen des Diabetes mellitus eine so anders geartete diätetische Therapie empfohlen wird.

Das ursprüngliche Prinzip der Diabetestherapie war gegründet auf der Anschauung, das Inselsystem durch KH-arme Diät zu schonen. Tatsächlich haben uns jahrelange Erfahrungen gezeigt, daß eine KH-arme Diät beim Erwachsenen die Stoffwechsellage bessern kann. Andererseits entwickelten sich im Laufe der Zeit eine verwirrende Fülle von diätetischen Behandlungsmethoden, die den alten Grundsatz der KH-Karenz vermissen ließen, Behandlungsmethoden, die sich bewährten, ehe neue Theorien ihre mögliche Wirkungsweise erklärten.

Die Entdeckung des Insulins gab die Möglichkeit einer Ersatztherapie, wie sie als ideales Ziel der Behandlung jeder endokrinen Störung angesehen wird. Trotzdem strebte man zum größten Teil dahin, bei der Diabetesbehandlung möglichst ohne Insulin auszukommen, wofür sowohl praktische (Art der Insulinapplikation, Kosten) wie auch theoretische Gründe ins Feld geführt wurden. Man wich nicht von dem alten Grundsatz *Bouchardats* [1] „manger le moins possible", forderte unbedingte Zuckerfreiheit des Harns, niederen Blutzucker, auch dann, wenn die KH dabei auf ein Minimum reduziert werden mußten.

Demgegenüber haben sich in neuerer Zeit zahlreiche Stimmen erhoben, die für reichliche KH-Zufuhr plädierten, die auch wie *Stolte* [2] eine

* Am 15. 12. 37 i. d. Freiburger Medizinischen Gesellschaft gekürzt vorgetragen.

freigewählte Kost unter bestimmten Bedingungen gestatten. Diese Autoren messen dem Zuckergehalt des Harnes keine wesentliche Bedeutung bei, sofern nur hinreichend Insulingaben ein sichtliches Gedeihen des Patienten gestatten. *C. Brentano* [3] hat darüber hinaus wieder den Begriff der KH-Bilanz in den Vordergrund des Interesses gestellt:

„Die KH-Bilanz, das ist die Differenz zwischen KH-Aufnahme mit der Nahrung einerseits und der Harnzuckerausscheidung andererseits, soll eine möglichst große werden. Dazu ist aber in erster Linie ausreichende KH-Zufuhr notwendig. Die absolute Größe der Zuckerausscheidung ist dabei in gewissen Grenzen gleichgültig."

Mit dieser Auffassung hat man den ursprünglichen Grundsatz der Schonung des Inselzellensystems vollkommen verlassen. Seine Meinung über die Therapie des Diabetes mellitus bezeichnet *C. Brentano* als die bewußte Konsequenz, die aus den Tatsachen der Physiologie zu ziehen sind. Diese Tatsachen sind für ihn alle jene Versuche, die *Staub* [4] zur Entwicklung seiner Theorien über den Mechanismus der diabetischen Stoffwechselstörung veranlassen. Das wesentliche dieser Theorie liegt darin, daß sie die Hyperglykämie als einen *kompensatorischen* Vorgang betrachtet, der „die verringerte Zuckerumsatzgeschwindigkeit zu erhöhen und so weit wie möglich der Norm zu nähern" versucht.

Mit dieser Auffassung werden die Vorgänge in der Peripherie in den Vordergrund gestellt und sie entscheiden über die therapeutischen oder besser diätetischen Maßnahmen.

Die normale Zuckerumsatzgeschwindigkeit wird nach dieser Auffassung durch das Inselzellenhormon garantiert. Damit wird diesem Hormon der Charakter eines Katalysators zugesprochen. Für den Zuckerumsatz in vivo ist es erwiesen, daß er auch ohne Insulin ablaufen kann. Dem Insulin würde also tatsächlich nur die Aufgabe der Beschleunigung der Reaktion zufallen. Unter diesen Umständen aber ist unter Zugrundelegung des Massenwirkungsgesetzes die Deutung der Hyperglykämie als eines kompensatorischen Vorganges berechtigt, sofern man den KH-Stoffwechsel nur im Hinblick auf den Ablauf der Zuckerumsetzung im Gewebe betrachtet. *Brentano,* der die eben geschilderte Betrachtungsweise vertritt, führt ein Phänomen an, das wir immer wieder beobachten können; ich meine das Größerwerden der KH-Bilanz bei Steigerung der Zuckerzufuhr. Wir beobachten folgendes:

Steigere ich die KH-Zufuhr, so steigt auch die Zuckerausscheidung bei Diabetikern an, aber der Anstieg der Ausscheidung erfolgt langsamer, die Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr wird demzufolge größer, die KH-Bilanz wird günstiger. Diese Beobachtung ist für *Brentano* eine Stütze seiner Theorien. Steigere ich aber die KH-Zufuhr weiter, so findet sich ein Punkt, bei dem ein umgekehrtes Verhalten eintritt: Die Ausscheidung nimmt stärker zu als die Zufuhr; die Bilanz wird schlechter und kann schlechter als der Ausgangswert werden; ja bei Fortsetzen des Versuches kann es zum Zusammenbruch, zum Koma kommen, wie

dies besonders die Versuche von *E. Müller*[5] gezeigt haben. Es ist unmöglich, diese letzte Erscheinung nach den Regeln des Massenwirkungsgesetzes zu erklären. Aber merkwürdigerweise bleibt diese Beobachtung bei *Brentano*s Theorienbildung unberücksichtigt. Er verlangt nur, daß es bei der Darreichung von KH vermieden werden muß, diesen Punkt, bei dem günstigste Bilanzverhältnisse bestehen, zu überschreiten.

Eine Erklärung für dieses Verhalten der KH-Bilanz könnte gegeben werden, wenn man sich vorstellt, daß der Zuckerumsatz zunächst noch unter dem Einfluß eines, wenn auch vermindert funktionierenden Inselsystems stand, dessen Funktion dann unter der übermäßigen KH-Zufuhr zusammenbricht. Dies wäre aber ein sehr deutlicher Hinweis darauf, daß eine Schonung des Inselzellensystems notwendig ist. *Brentano*[6] spricht in Wiesbaden von einer „Bankrotterklärung" der alten Lehren über den Diabetes mellitus, gibt aber gleichzeitig an, immer nach Kräften bestrebt zu sein, den Blutzuckerspiegel zu senken. *Brentano* wirft den alten Diabetestherapeuten vor, daß sie in sehr inkonsequenter Weise im Coma diabeticum Zucker darreichen. Inwiefern ist es aber konsequent, den Blutzucker zu senken, wenn die Hyperglykämie ein „rein sekundäres, unschädliches Symptom" ist und wenn die Hyperglykämie obendrein theoretisch den Zuckerumsatz nur steigern kann?

Es ist merkwürdig, wie man bei dem Bestreben, die Bedingungen des Zuckerumsatzes im Gewebe zu bessern, gleichzeitig die Schonung der Funktion des erkrankten Organs vernachlässigt. Man hat eingewandt, daß der KH-Entzug für das Inselorgan die Gefahr einer Inaktivitätsatrophie in sich berge *(Brentano*[3]*)*, daß Training und nicht Ruhigstellung die Funktion des Inselapparates bessern könne.

Tatsächlich neigt die Mehrzahl der Ärzte noch heute der alten *F. A. Hoffman*schen Anschauung zu, kranke Organe zu schonen und dadurch ihre Funktion zu bessern. Weder die erkrankte Leber, noch die erkrankte Niere „trainiert" man durch Belastung mit an sich physiologischen Leistungen. Das mag paradox erscheinen, wenn wir die Erfahrung am gesunden Organ zugrunde legen. Aber ich glaube, wir sind nicht berechtigt zu erwarten, daß das kranke Organ auf gleiche oder ähnliche Belastung gleich oder ähnlich wie das gesunde Organ reagiert.

Die eben erwähnten Fragen lassen sich deutlicher zeichnen, wenn wir die Insuffizienz des Inselapparates mit den Verhältnissen vergleichen, wie sie *Eppinger*[7] für bestimmte Formen der Herzinsuffizienz geschildert hat:

Eppinger sieht das Wesen des Asthma cardiale in einem „zu großen Minutenvolumen". Die Ursache dieses zu großen Minutenvolumens soll durch „arteriovenöse" Kurzschlüsse bedingt sein. Wenn das vermehrte Blutangebot längere Zeit besteht, so kann dies zu einer Insuffizienz des linken Ventrikels führen.

Das zu große Minutenvolumen ist in diesem Fall durchaus als kompensatorische Reaktion deutbar, eine Reaktion, die bedingt ist durch die Verhaltnisse in der Peripherie, eine Reaktion, die für die Peripherie als nützlich angesehen werden kann, die aber das Herz schließlich schädigt.

Dieses Beispiel zeigt, daß sog. kompensatorische Reaktionen für ein System nützlich, für ein zweites System aber schädlich sein können. Die „Störung der Korrelation zwischen Peripherie und Herztätigkeit" kann eben nicht, man möchte fast sagen durch „einseitige Maßnahmen" beseitigt werden.

Ähnliche Verhältnisse sind aber auch beim Diabetes mellitus gegeben: Die vermehrte KH-Zufuhr bedeutet, wie eine etwaige Bluttransfusion bei einer Herzinsuffizienz, vielleicht eine Besserung der Versorgung der Peripherie. Beide Maßnahmen führen aber ebenfalls zu einer Belastung der eigentlich erkrankten Organe.

Wenn man bei der Herzinsuffizienz auf Grund falscher theoretischer Vorstellungen therapeutische Maßnahmen beginnt, so kommt ihre Wirkung für Arzt und Patient sehr viel schneller zur Beobachtung, als beim Diabetes mellitus; und das scheint mir ein Grund mit zu sein, daß beim Diabetes mellitus so zahlreiche Behandlungsmethoden existieren. Der zweite Grund scheint mir darin zu liegen, daß die nachdrückliche Forderung *Faltas*[8], der *Unterscheidung verschiedener Diabetestypen*, in der Praxis der Diabetesbehandlung noch immer wenig berücksichtigt wird.

Ich habe deshalb bei meinen Versuchen größten Wert darauf gelegt, das Verhalten der einzelnen Kranken unter verschiedenen Bedingungen möglichst genau zu beobachten.

Hierzu untersuchte ich den Einfluß verschiedener Kostformen auf den Verlauf der Blutzuckerbelastungskurve. Es soll hier nicht diskutiert werden, welche einzelnen Faktoren den Verlauf dieser Kurve beeinflussen. Im allgemeinen kann aus dem Verlauf der Kurve geschlossen werden, welchen Grad die diabetische Stoffwechselstörung hat *(Thannhauser*[9]*)*. Gleichzeitige Beobachtung der Zucker- und Acetonkörperausscheidung im Harn ermöglichte es, die Verwertung der verschiedenen Kostformen zu verfolgen. Einen weiteren und für die Untersuchung des kindlichen Diabetes so außerordentlich wichtigen Anhaltspunkt gab das Verhalten des Körpergewichtes.

Unsere *Versuchsanordnung* war im Prinzip folgende: Bei der Aufnahme wurde nach Möglichkeit am 2. Tag eine Traubenzuckerbelastung (2 g/kg oral in Lösung) in der üblichen Weise vorgenommen und in Abständen von einer Stunde der Blutzucker über 3 Stunden bestimmt. Dann erhielten die Kinder während etwa 7 Tagen verschiedene Kostformen verabfolgt und am Ende einer Kostperiode wurde eine neue Blutzuckerbelastungskurve angelegt.

Die Diätformen, die ich im einzelnen untersuchte, waren folgende:

1. Sog. *KH-freie Eiweiß-Fettdiät*, wobei etwa 2 g Eiweiß je Kilogramm verabfolgt wurden.

2. Dieselbe Kost wie bei 1; jedoch wurde dabei *täglich morgens nüchtern 2 g Zucker/kg* in Lösung verabfolgt. Es sollte hierdurch fest-

gestellt werden, welchen Einfluß eine solche tägliche Belastung des Inselapparates hat.

3. Die neuerdings von *Fanconi*[10] empfohlene *eiweißarme Früchte-Gemüse-Dauerkost.* Diese Diätform erinnert an ähnliche, die schon früher empfohlen wurden, an die Einschränkung des Eiweiß, wie es bereits *Naunyn* empfahl, ferner an von *Pétren* und *Falta* empfohlene Kostformen, besonders an die Mehlfrüchte-, Gemüse-, Rahm- und Obstkost *Faltas*[8]. *Fanconi* erwähnt diese Autoren, glaubt aber, daß sie ihre Kost nur als vorübergehende Schonkost empfohlen haben. Für die eben erwähnte Mehlfrüchte-, Gemüse-, Rahm- und Obstdiät konnte ich bei *Falta* selbst keine Angabe finden, die diese Ansicht *Fanconis* stützen würde

Fanconi verabreicht in der von ihm empfohlenen Diät reichlich KH, mindestens 100 g, insbesondere in Form von Obst und Gemüse einschließlich Kartoffeln. Zerealien werden bei Beginn der Kost nicht verabfolgt, sondern erst später in Form von Vollkornbrot zugeführt. Fett wird nach dem Coma oder Präcoma zunächst nicht gereicht, später entsprechend dem Calorienbedürfnis zugegeben, bei jüngeren Kindern weniger, bei älteren Kindern mehr. Eiweiß wird etwa bis zu 1 g/kg in Form pflanzlichen Eiweißes gegeben, Fleisch (50—100 g) nur 1—2mal in der Woche verabfolgt. Wesentlich ist bei der *Fanconi*-Kost die möglichst *knappe Ernährung* und die wiederholte Einschaltung von *Hungertagen.* Ich möchte zunächst an einigen Beispielen zeigen, in welcher Weise die Untersuchungen durchgeführt wurden und welche Befunde sich dabei ergaben:

Bei dem Kind *Robert T.* (Abb. 1) handelt es sich um einen 12jährigen Knaben, der bereits wegen seines Diabetes mellitus behandelt wurde, der in den letzten Monaten die vorgeschriebene Diät nicht eingehalten hatte, dabei jedoch täglich 15 E. Insulin gespritzt bekam. In den letzten Wochen wurde auch die Insulinmedikation ausgesetzt und im April 1936 muß das Kind in ziemlich desolatem Zustand aufgenommen werden.

Aus der ersten Abbildung (Abb. 1a) ist die Calorienzufuhr, sowie die Zucker- und Acetonkörperausscheidung im Harn bei diesem Patienten zu ersehen. Dabei zeigt sich folgendes: Bei Verabfolgung einer sog. KH-freien Eiweiß-Fett-Diät, bei der 312 Cal. Eiweiß und 1100 Cal. Fett verabfolgt werden, ergibt sich durchschnittlich im Harn eine Zuckerausscheidung von 150 Cal. und 1—2 g Ketonkörper pro die. Diese Kostperiode muß einmal unterbrochen werden, weil präkomatöse Symptome zur Darreichung von Insulin und KH zwingen. In den folgenden 7 Tagen wird der Patient bei derselben Kost belassen, erhält aber täglich morgens nüchtern 80 g Traubenzucker oral. Die Zucker- und auch die Acetonkörperausscheidung nimmt in dieser Zeit erheblich zu und übertrifft die KH-Zufuhr. Im Anschluß an die eben beschriebene Ernährung wird auf *Fanconi*-Diät übergegangen. Die Gesamtcalorienzahl bleibt dabei

etwa dieselbe, wie während der KH-freien Eiweiß-Fett-Diät. Bei einer Gesamtcalorienzahl von 1397 Cal. (47 Cal./kg) erhält das Kind:

400 g Äpfel	30 g Rahm
600 g Gemüse	2 Eier
70 g Butter	50 g Kartoffeln
10 g Öl	100 g Grahambrot

das sind: 108 Cal. Eiweiß, 781 Cal. Fett, 500 Cal. KH.

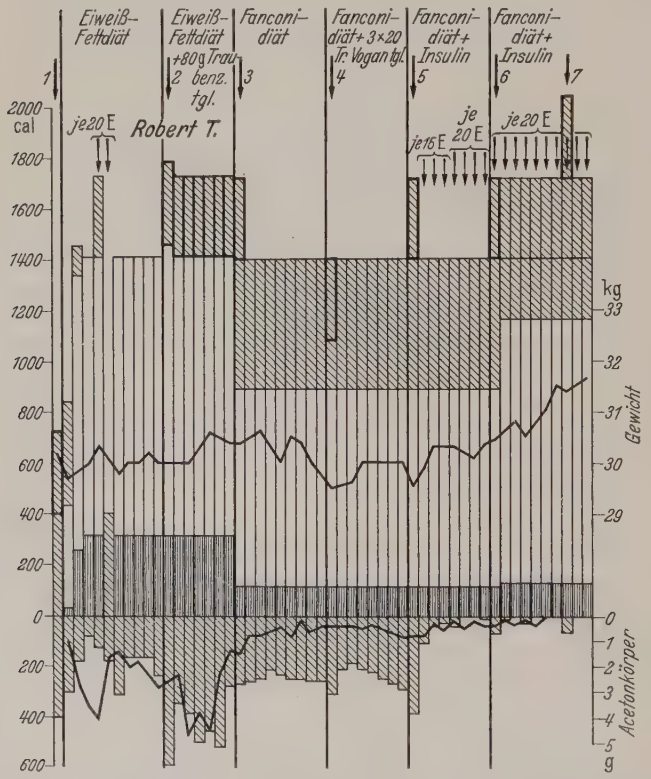


Abb. 1a. Robert T. Oberhalb der Nullinie ist die Calorienzufuhr, unterhalb der Nullinie die Zuckerausscheidung im Harn in Calorien angegeben. Jede einzelne Säule bedeutet 1 Tag. Senkrechte Strichelung: Calorien Eiweiß, schräge Strichelung: Calorien Kohlehydrate, weiße Felder: Calorien Fett. Stark umrandete, schräg gestrichelte Felder bedeuten, daß diese Calorienmenge in Form von Traubenzucker in Lösung auf einmal verabfolgt wurden. Großer senkrechter Pfeil mit Zahl bedeutet, daß an diesen Tagen eine Zuckerbelastung angelegt wurde. (Blutzuckerbelastungskurven haben die gleiche Numerierung.) Kleine senkrechte Pfeile kennzeichnen Insulinverabfolgung. Durchgezogene Linie oberhalb der Nullinie: Gewichtskurve. Durchgezogene Linie unterhalb der Nullinie: Acetonkörperausscheidung im Harn in g. Weitere Erklärung siehe Text.

Die Zuckerausscheidung im Harn ist bei dieser Kost größer als in der KH-freien, ersten Kostperiode. Die Ketonkörperausscheidung geht dagegen sehr erheblich zurück. In den folgenden 8 Tagen wird die gleiche

Kost beibehalten, gleichzeitig 3mal 30 Tropfen Vogan täglich verabfolgt. Ein erheblicher Einfluß ist nicht feststellbar, wenn überhaupt, so in dem Sinne, daß die Zuckerausscheidung eher etwas zunimmt.

In den nun folgenden Tagen erfolgt die Einstellung auf Insulin. Das Kind kann, nachdem später die Calorienzufuhr noch etwas gesteigert wird (auf 1714 Cal., 57 Cal./kg) mit 20 E. Insulin täglich bei zucker- und acetonfreiem Harn entlassen werden. Dabei erhält das Kind im einzelnen:

400 g Äpfel	30 g Rahm
700 g ged. Gemüse	2 Eier
100 g Rohgemüse	100 g Grahambrot
10 g Öl	100 g Butter

Das sind: 120 Cal. Eiweiß, 1054 Cal. Fett, 540 Cal. KH.

Das Gewicht schwankt während der verschiedenen Kostformen um 30 kg, eine Gewichtszunahme erfolgt erst nach Verabfolgung von Insulin und Steigerung der Calorienzufuhr. Die Blutzuckerkurven nach Zuckerbelastung zeigen, wie aus der zweiten Abbildung (Abb. 1b) zu ersehen ist, nach den einzelnen Kostperioden teilweise einen deutlich verschiedenen Verlauf. Die erste Kurve, die bei der Aufnahme angelegt wird, zeigt, daß nach ihren Verlauf zu urteilen ein schwerer Diabetes mellitus vorliegt. Die zweite Kurve verläuft ähnlich wie die erste; der Nüchternblutzucker liegt tiefer; nach 3 Stunden jedoch ist der Blutzucker ebenso hoch angestiegen wie bei der ersten Kurve.

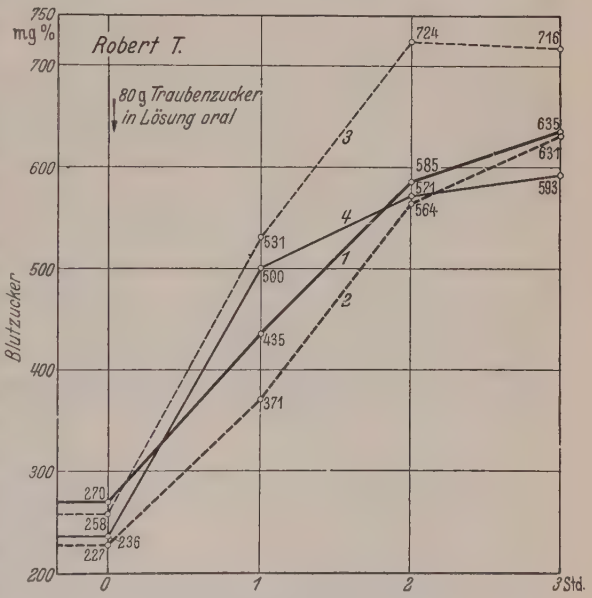


Abb. 1b. Erklärung siehe Text.

Wir vermissen hier also den beim Normalen sehr deutlich werdenden Effekt der KH-freien Diät: Während unter normalen Umständen nach KH-freier Kost jede Zuckerbelastung zu einem höheren Anstieg des Blutzuckers führt[11], fehlt diese Erscheinung beim Diabetiker.

Andererseits sehen wir nach der Periode der täglichen Zuckerbelastung, wie die dritte Kurve deutlich höher ansteigt als die erste und zweite Kurve. Wiederum ein deutlich gegensätzliches Verhalten zum Gesunden, bei dem

sich durch tägliche Zuckerbelastung eine Abflachung der Kurve erreichen läßt. Die vierte Kurve, nach einer Periode der *Fanconi*-Diät angelegt, verläuft gegenüber der dritten Kurve wieder deutlich flacher.

Bei dem Patienten Pius F. * wurde zunächst der Versuch mit sog. „freier Diät" gemacht. Dieses Kind war innerhalb weniger Tage infolge eines diabetischen Kataraktes fast erblindet und war deshalb zum Arzt gekommen, der es in die Klinik wies. Den Eltern war nur aufgefallen, daß das Kind in der letzten Zeit (ungefähr seit einem Jahr) sehr durstig gewesen war. Wie schon erwähnt, wurde dem 13jährigen Knaben, der sehr stark abgemagert war, zunächst das übliche Klinikessen gereicht, auch seinen besonderen Wünschen über die Menge des Essens weitgehend entsprochen und versucht, die Zuckerausscheidung nach Möglichkeit durch entsprechende Insulindosierung zu verringern. Es zeigte sich bald, daß dies nur sehr unvollkommen gelang; die Acetonausscheidung schwand schnell; die Gewichtskurve stieg steil an, wurde aber nach wenigen Tagen flacher.

Um die Zuckerausscheidung im Harn halbwegs einzuschränken, waren wir gezwungen 3mal 40 E. Insulin täglich zu injizieren. Anschließend wurde der Patient auf Eiweiß-Fett-Diät gesetzt, ohne daß Insulin verabfolgt wurde.

Bei dieser Kost wurden durchschnittlich 100—150 Cal. Zucker ausgeschieden. Die Acetonkörperausscheidung wurde dabei nicht erheblich; das Gewicht fiel steil ab. In der anschließenden *Fanconi*-Kostperiode stieg die Zuckerausscheidung bei einer Zufuhr von 400 Cal. KH auf durchschnittlich 200—250 Cal. Zucker an. Das Gewicht fiel nur noch wenig ab. Da der Patient zur Staroperation baldmöglichst in die Augenklinik verlegt werden mußte, wurde mit der Insulineinstellung begonnen.

Bei der *Fanconi*-Diät, bei der

50 g	Grahambrot	
30 g	Rahm	
300 g	Äpfel	
300 g	Kartoffeln	
400 g	Gemüse	
		100 g Salat
		10 g Öl
		2 Eigelb
		97 g Butter
		33 g Mainzer Handkäse
gereicht wurden, das sind		119 Cal. Eiweiß
		1025 Cal. Fett
		393 Cal. KH
	Summe	1537 Cal.

mußten 3mal 20 E. Insulin verabfolgt werden, damit der Harn zuckerfrei blieb. Die Gewichtszunahme bei dieser Diät mit Insulinmedikation war stetig, die Linsenextraktion verlief komplikationslos.

Die Gewichtszunahmen waren bei Insulingaben ausreichend. Sie waren aber bei geregelter Kost und 60 E. Insulin mindestens ebensogut

* Auf Wunsch des Herausgebers wurde auf eine Beigabe von Abbildungen verzichtet.

wie bei freier Diät und 120 E. Insulin, so daß es mir auch aus rein finanziellen Gründen empfehlenswerter scheint, eine geregelte Kost zu verabfolgen.

In den letzten Wochen seines Klinikaufenthaltes wurde das Kind auf ein Depotinsulin Vi, das uns die I. G. Farbenindustrie freundlicherweise zur Verfügung stellte, eingestellt. Es war möglich, mit einer einmaligen Injektion von 60 E. Vi Insulin auszukommen, wenngleich der Verlauf der Tagesblutzuckerkurve nicht als sehr ideal angesehen werden konnte, da der Blutzuckerabfall doch recht steil war und abends der Blutzucker sehr bald wieder anstieg. Hypoglykämische Anfälle ließen sich durch entsprechende Gestaltung der Diät hier jedoch leichter vermeiden als bei der dreimaligen Injektion von je 20 E. Insulin.

Die Blutzuckerkurven nach Zuckerbelastung, die auch hier in entsprechenden Abständen immer wieder angelegt wurden, zeigen folgenden Verlauf: Die erste Kurve steigt von 385 mg-% auf 602 mg-% an und ist nach 3 Stunden immer noch bei 584 mg-%; ihr Verlauf charakterisiert das Kind als einen schweren Diabetes. Die zweite und dritte Kurve, die nach 12 bzw. 20 Tagen freier Diät und Insulinmedikation angelegt werden, gehen von erheblich niedrigeren Nüchternwerten (203 und 182 mg-%) aus, der maximale Anstieg geht aber noch bis 504 bzw. 401 mg-%. Die vierte Kurve, die nach einer Periode einer reinen Eiweiß-Fettdiät ohne Insulin gewonnen ist, steigt bis 445 mg-%, zeigt aber einen sehr hohen Nüchternwert (331 mg-%). Die fünfte Kurve wird nach 8 Tagen *Fanconi*-Diät, während welcher Zeit ebenfalls kein Insulin gegeben wird, angelegt. Abgesehen von dem hohen Nüchternwert (260 mg-%), der zwar noch unter dem der 4. Kurve liegt, zeigt die fünfte Kurve einen deutlich niedrigeren Anstieg als alle vorhergehenden Kurven (eine Stunde nach der Zuckerbelastung 291 mg-%, nach 2 Stunden 332 mg-% und nach 3 Stunden 338 mg-%).

An Hand einer letzten Krankengeschichte eines Kindes Ernst R. möchte ich den Verlauf eines Falles schildern, der besonders eindrucksvoll auf diätische Maßnahmen reagierte.

Dieses Kind wurde im schwersten Coma diab. vom Arzt eingewiesen. Bei der Aufnahme war das Kind bewußtlos, die Haut ausgetrocknet, kalt, die Extremitäten livide verfärbt, der Puls klein, weich, Frequenz etwa 170/Min. Auffallenderweise zeigten sich eine brettharte Bauchdeckenspannung und profuses Erbrechen, ein Symptomenkomplex, auf den kürzlich auch *Linneweh*[12] und *Bessau*[13] hinwiesen und den auch ich[14] bei 2 Fällen beobachten konnte. Die charakteristische tiefe, pausenlose *Kussmaul*sche Atmung und der Harnbefund entschied die Diagnose. Der Blutzucker betrug über 1000 mg-%. In Abständen von $^1/_2$—1 Stunde werden 40—60 E. Insulin und wiederholt Sympatol i. m. gespritzt; gleichzeitig werden 2mal 300 ccm *Ringer*-Lösung s. c., und später wegen des anhaltenden Erbrechens 750 ccm Normosal als rectale Dauertropfinfusion

verabfolgt. Der Pat. reagierte gut auf Insulin. Innerhalb von 6 Stunden erhielt das Kind 340 E. Insulin. Schon nach $4^1/_2$ Stunden war der Blutzucker auf 255 mg-% abgefallen.

Nach mehreren Apfeltagen, an denen täglich noch 20 E. Insulin gegeben werden (Abb. 2a), wird auf eine KH-freie Eiweiß-Fettdiät über-

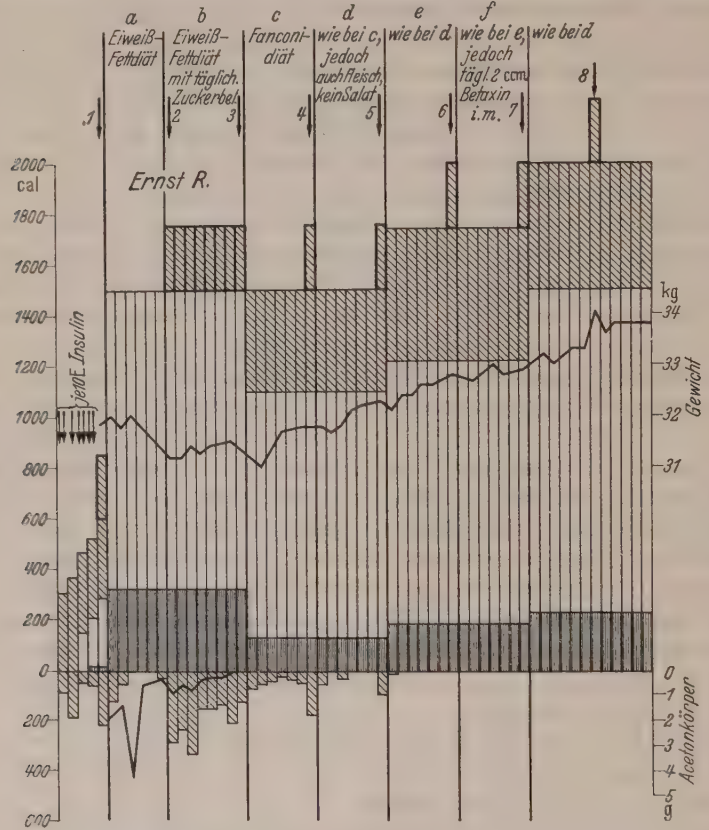


Abb. 2a. Erklärung siehe Text und Unterschrift bei Abb. 1a.

gegangen. Insulin wird abgesetzt. Das Kind erhält bei einer Gesamtcalorienzufuhr von 1500 Cal. 320 Cal. Eiweiß und 1180 Cal Fett. Im einzelnen setzt sich die Kost zusammen aus:

50 g Rahm	80 g Quark
2 Eier	115 g Butter
100 g Rindfleisch	500 g Gemüse
50 g Schinken	

Die anfangs erhebliche Acetonkörperausscheidung beträgt in den letzten Tagen dieser Periode nur noch 0,5—1,0 g. Die Zuckerausscheidung, noch am ersten Tage über 100 Cal., verschwindet bereits nach 2 Tagen.

In den folgenden 8 Tagen wird bei gleichbleibender Kost täglich 2 g Zucker/kg morgens nüchtern in Lösung oral verabfolgt. Die Zuckerausscheidung steigt sofort an, überschreitet in den ersten Tagen die Zufuhr, nimmt gegen Ende der Periode hingegen deutlich ab; ebenso die anfangs etwas ansteigende Acetonkörperausscheidung. Anschließend wird mit der Darreichung der *Fanconi*-Diät begonnen. Das Kind erhält etwa gleichviel Calorien. Die 1500 Cal. setzen sich zusammen aus: 128 Cal. Eiweiß, 972 Cal. Fett, 400 Cal. KH.

Im einzelnen erhält das Kind dabei

50 g Grahambrot	200 g Salat
30 g Rahm	10 g Öl
300 g Äpfel	2 Eigelb
100 g Kartoffeln	97 g Butter
300 g ged. Gemüse	33 g Mainzer Handkäse

Die Zuckerausscheidung nimmt in dieser Periode von etwa 60 Cal. auf 20 Cal. ab. In der folgenden Periode wird bei etwa gleichbleibender Calorienzufuhr das pflanzliche Eiweiß weitgehend durch Fleisch ersetzt, bei der Berechnung wird das Gemüseeiweiß nicht in Rechnung gesetzt. Frischgemüse wird nicht verabfolgt. Die Kost setzt sich folgendermaßen zusammen:

50 g Grahambrot	115 g Butter
30 g Rahm	50 g Rindfleisch
300 g Äpfel	50 g Schinken
100 g Schinken	

Die Zuckerausscheidung schwindet jetzt vollständig und es tritt, abgesehen von dem Tage der 5. Zuckerbelastung auch keine Zuckerausscheidung mehr ein, als später die Gesamtcalorienzufuhr erheblich gesteigert wird.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Gewichtskurve. Nachdem das Kind während der ersten beiden Perioden etwa 1 kg abgenommen hat, setzt mit Beginn der Verabfolgung der *Fanconi*-Diät eine regelmäßige Gewichtszunahme ein, die innerhalb von 5 Wochen fast 3 kg beträgt. Das Verhalten der einzelnen Blutzuckerkurven ergibt sich aus der Abb. 2b: Die erste Kurve zeigt einen Verlauf, wie wir ihn bei einem mittelschweren bis schweren Diabetiker finden mögen. Der Nüchternblutzucker ist relativ niedrig. Zu berücksichtigen ist, daß die Kurve nach 4tägiger sehr knapper Ernährung mit gleichzeitiger Insulinzufuhr angelegt ist. Die zweite Kurve, die nach einwöchiger KH-freier Kost angelegt wird, zeigt, abgesehen von der Knickbildung, fast den gleichen Verlauf, wie die erste Kurve. Auch hier zeigt sich, daß der Diabetiker *nicht* mit einem höheren Anstieg des Blutzuckers nach Zuckerbelastung reagiert wie der Normale, wenn man eine KH-freie Kostperiode einschaltet. Die dritte Kurve, die nach einer Periode täglicher Zuckerbelastung bei gleichbleibender Diät angelegt wird, zeigt demgegenüber ein Verhalten, wie es

dem Gesunden entsprechen würde, indem ein deutlich flacherer Verlauf der Kurve zu beobachten ist. Wenn man will, könnte man sich hier vorstellen, daß durch die tägliche Zuckerzufuhr ein „Training" des Inselsystems stattgefunden hat.

Überraschend ist der Verlauf der vierten Kurve, die nach 7 Tagen *Fanconi*-Kost angelegt ist. Die niederen Nüchternzucker von 111 mg-%, der Anstieg auf 268 mg-% und der Abfall nach 3 Stunden auf 160 mg-% zeigen, daß eine erhebliche Besserung der Toleranz eingetreten ist.

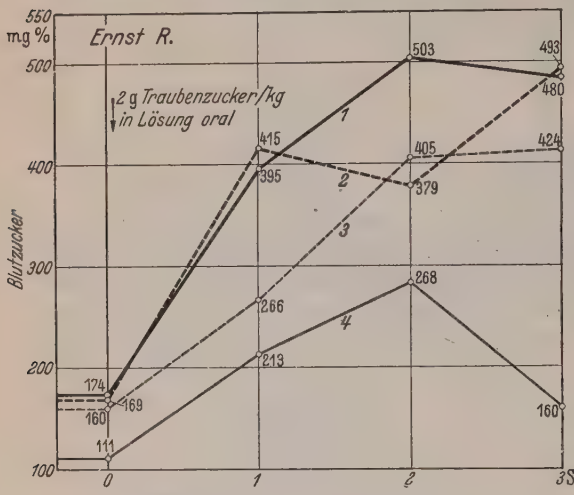


Abb. 2b. Erklärung siehe Text.

Zusammenfassend läßt sich hier sagen, daß die *Fanconi*-Diät anscheinend oder scheinbar, ich wage das nicht zu entscheiden, sehr günstig gewirkt hat. Ich halte es jedoch für möglich, daß hier eine spontane Besserung eingetreten ist, die durch die Beschränkung der Calorienzufuhr vor allem herbeigeführt wurde. Daß solche Besserungen bei Diabetikern beobachtet werden können, darauf hat *Strieck*[15] vor kurzem wieder hingewiesen und das an einigen Beispielen für Erwachsene gezeigt. In unserem Fall ist die Besserung jedenfalls außerordentlich auffallend, wenn man bedenkt, in welchem Zustand das Kind zur Aufnahme kam.

Es ist leider nicht möglich, die insgesamt 13 Untersuchungsreihen hier vollständig zu besprechen; ich muß mich darauf beschränken, ihre Ergebnisse zusammenfassend zu schildern:

Die vergleichende Betrachtung der Blutzuckerbelastungskurven, die bei der Aufnahme und nach den verschiedenen Kostperioden angelegt wurden, ergaben in verschiedener Richtung ein relativ einheitliches Verhalten:

Bekanntlich hat sich gezeigt, daß beim Gesunden nach einer mehrtägigen Periode *kohlehydratfreier Kost* die Blutzuckerkurve nach Belastung mit Traubenzucker höher ansteigt und einen Verlauf zeigt, wie wir sie ähnlich beim Diabetiker beobachten können. *Depisch*[11] hat dieses Phänomen als Aktivitätssteigerung der Gegenregulation und nicht als Funktionsschwäche des Inselorgans gedeutet.

Untersuchen wir das Verhalten der Blutzuckerbelastungskurven unter den gleichen Bedingungen bei unseren diabetischen Kindern, so zeigt sich,

daß sie — nur mit einer Ausnahme — alle mit einem niedrigerwerden der Blutzuckerbelastungskurve nach Eiweiß-Fettdiät reagieren, ein vom normalen deutlich abweichendes Verhalten und ein Beweis, daß die Erfahrungen am Gesunden nicht ohne weiteres auf den Kranken übertragen werden können. Es gelang nicht, die Aktivitätssteigerung der Gegenregulation bei den untersuchten diabetischen Kindern zu zeigen, während dies für Gesunde leicht und fast ausnahmslos gelingt. Ein durchaus entsprechendes Verhalten, abgesehen vom Fall Ernst R., findet sich nach der Periode der *Zuckerbelastung:* Während der Gesunde nach wiederholter Zuckerbelastung eine Abflachung der Blutzuckerbelastungskurve erkennen läßt, findet sich bei unseren in dieser Richtung untersuchten diabetischen Kindern ein steilerer und höherer Anstieg der Blutzuckerbelastungskurve, nachdem über 7 Tage täglich 2 g Zucker/kg in Lösung morgens nüchtern verabfolgt wurden. Der Verlauf der Blutzuckerkurve weist also eindeutig darauf hin, daß eine Verschlechterung der KH-Toleranz eingetreten ist.

Die Blutzuckerbelastungskurven aber, die nach einer Periode der eiweißarmen Früchte-Gemüse-Dauerkost nach *Fanconi* angelegt wurden, zeigen fast regelmäßig einen deutlich flacheren Verlauf als die Kurven, die bei der Aufnahme oder nach Eiweiß-Fettdiät bestimmt wurden. Diese Toleranzverbesserung springt besonders bei 2 Patienten in die Augen, bei dem vorhin ausführlich beschriebenen Kind Ernst R. und einem zweiten Kind. Beide Kinder kamen in schwerstem Coma mit einem Blutzucker von über 1000 mg-% zur Aufnahme. Beide zeigten nach einer Periode der *Fanconi*-Kost Blutzuckerbelastungskurven, deren Gipfel nach 2 Stunden bei 260 bzw. 268 mg-% lag, die nach 3 Stunden bereits wieder auf 113 bzw. 160 mg-% abgefallen waren.

Die Beurteilung der noch weiterhin angelegten Kurven läßt noch soviel sagen, daß im allgemeinen die Verabfolgung von *tierischem Eiweiß* zu einer Herabsetzung der KH-Toleranz führte.

Bei der Untersuchung verschiedener *Vitamine* ließen sich keine eindeutigen Befunde erheben. Einmal beobachtete ich nach Verabfolgung von Redoxon ein Wiederauftreten einer bereits geschwundenen Zuckerausscheidung, die auch noch längere Zeit nach Absetzen des Redoxons anhielt. In einem anderen Versuch war kein Einfluß festzustellen.

Die *KH-Bilanz* ist naturgemäß am günstigsten bei der *Fanconi*-Diät, bei der oft trotz erheblicher KH-Zufuhr die Zuckerausscheidung im Harn zurückging oder vollkommen schwand. Die *Calorienbilanz* war dagegen eher bei den KH-armen Kostformen günstiger. Das Verhalten des *Körpergewichtes* läßt ebenfalls die günstige Wirkung der *Fanconi*-Kost hervortreten. Wenn es überhaupt gelang, ohne Insulin eine stete Gewichtszunahme zu erzielen, so gelang dies am leichtesten mit der *Fanconi*-Diät; aber es war nur bei einem Teil der Kinder möglich, ohne Insulin auszukommen.

Die eben geschilderten Untersuchungen hatten das Ziel, einen Beitrag zur Lösung der Frage zu geben, welche Kostform beim diabetischen Kinde als zweckmäßig angesehen werden darf.

Unabhängig von allen Theorien sieht man, daß beim Diabetiker KH-freie Kost nicht die gleiche Wirkung hat wie beim Gesunden, daß das gleiche von einer täglichen Zuckerbelastung gilt. Die Kost, die die günstigste Wirkung entfaltete, war fast regelmäßig die *Fanconi*-Kost.

Wenn heute das Streben der Pädiater und Internisten dahingeht, die KH-Zufuhr bei der Behandlung des Diabetes mellitus zu steigern, so geschieht dies zum Teil auf der Basis einer Theorie, die in der Hyperglykämie einen kompensatorischen Vorgang sieht. Wir haben demgegenüber betont, daß die Schonung des Inselsystems notwendig ist, und wir haben wieder feststellen können, daß sie möglich und erfolgreich sein kann. Ich glaube nicht, daß es nur „einziges Ziel bei der Behandlung des Diabetes mellitus sein muß" im Sinne *G. v. Bergmanns*[16] „eine möglichst große KH-Menge-Verwertung zu bringen", sondern daß es zu erstreben ist, die Stoffwechsellage als solche zu bessern und dadurch die KH-Toleranz zu bessern.

Bei der Schonung des Inselsystems sucht man durch Besserung der Toleranz eine bessere KH-Bilanz zu erreichen, das gleiche Ziel, das *Brentano* auf scheinbar kürzerem Wege durch Steigerung der KH-Zufuhr zu erreichen strebt. Die Divergenz der Erfahrungen zwischen *von Bergmann* und *Thannhauser* scheint darauf zu beruhen, daß *v. Bergmann* auf die Bilanz und *Thannhauser*[9] auf die Toleranz Wert legen; aber dabei ergibt sich, um es an einem schematisierenden Beispiel zu zeigen, folgendes: Es entläßt *Thannhauser* nach längerer Schonungsbehandlung einen Patienten mit 150 g KH und zuckerfreiem Harn. Die Stoffwechsellage bleibt unter diesen Umständen beim Erwachsenen lange Zeit konstant. *v. Bergmann* entläßt einen Patienten mit einer KH-Bilanz von 150 g, wobei 200 g gereicht und 50 g ausgeschieden werden mögen. Aber die Durchführung dieser Therapie bedeutet, daß „Insulinkuren manchmal 2—3mal im Jahr indiziert sind", wie *v. Bergmann*[16] wörtlich angibt.

Ebenso sagt *Brentano*[3], daß die Bilanz nach einiger Zeit wieder schlechter wird und deshalb die oben erwähnten Insulinkuren notwendig wären. Da diese Verhältnisse sich aber bei einer Diät, die zur Zuckerfreiheit des Harns führt, nicht ergeben, so scheint mir hier eindeutig gezeigt zu sein, daß die dauernde Belastung für das kranke Inselorgan eben doch eine Schädigung bedeutet.

Die Tatsache der Reaktionsbeschleunigung des Zuckerumsatzes im Gewebe durch Erhöhung der Zuckerkonzentration im Blut impliziert nicht den Beweis, daß diese Konzentrationserhöhung nützlich für den Gesamtorganismus ist. Wenn wir die Hyperglykämie als kompensatorisch beschreiben, so deuten wir damit physikalisch-chemische Reaktionsbedingungen teleologisch aus, identifizieren den Mechanismus einer

Reaktion mit der Finalität des Gesamtgeschehens. Tatsächlich gibt es keinen Beweis, daß diese Anschauung richtig ist, sondern vielmehr Hinweise, daß sie falsch ist.

Die Begriffe „Toleranz" und „Bilanz" kennzeichnen nicht verschiedene Ziele, sondern bedeuten im Grunde nur verschiedene Wege. Und welcher Weg der richtige ist, darüber sollte der Befund der Bilanzverschlechterung bei Dauerglykosurie ein Zeichen sein. Wir müssen unterscheiden zwischen dem Mechanismus der Zuckerverwertung und der Therapie des Diabetes mellitus.

Die Anschauungen über die entscheidende Bedeutung der Peripherie beim Diabetes mellitus erinnert an die Situation, die sich ergab, als *Eppinger*[7] mit seiner Hypothese der Protoplasmadynamik den gestörten Muskelmechanismus als das primäre der schlechten Kreislauftätigkeit ansah. Es ergab sich, daß sie die Folge der Herzinsuffizienz ist, daß heute „wieder von neuem, der Herzmuskel selbst, also das Versagen der Leistung des Motors im Mittelpunkt des Interesses" *(v. Bergmann*[16]*)* steht. Gesetzt den Fall, die *Staub*schen Gedankengänge entsprächen vollkommen der Wirklichkeit und die Reaktionen in der Peripherie entscheiden über das Schicksal des Kranken: Wie will man dann begründen, daß die KH-Zufuhr begrenzt werden muß? Wie will man erklären, daß übermäßige KH-Zufuhr offensichtlich schadet?

Der Begriff der kompensatorischen Hyperglykämie erinnert an den Begriff der „Plusdekompensation" bei der Herzinsuffizienz, ein Begriff, von dem *v. Bergmann* sagt, daß es nicht glücklich scheine, „den neuen Depotbegriff so in den Vordergrund zu stellen, daß man hier die Plusdekompensation als das Wichtigste bezeichnet", zumal das Versagen des Herzens offenkundig ist. Spielt, so betrachtet, nicht die Hyperglykämie etwa dieselbe Rolle wie die kardiale Stauungsleber. Mir scheint, die KH-freie Ernährung bei dem Diabetes mellitus dürfen wir mit dem Aderlaß bei der Herzinsuffizienz vergleichen.

Eine besondere Betrachtung erfordert die Frage, *ob der jugendliche Zuckerkranke mit Insulin behandelt werden muß.* Auf *Bürgers*[17] schriftliche Umfrage haben die Pädiater, die antworteten, fast alle mit ja geantwortet. Tatsächlich besteht beim Kind ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Erwachsenen darin, daß mit der Ernährung nicht nur der Betriebsstoffwechsel, sondern auch der Baustoffwechsel zu befriedigen ist. Und zweitens neigt man allgemein der Ansicht zu, daß der kindliche Diabetes mellitus progredient sei und man selbst dann, wenn man anfangs Insulin nicht verwenden muß, nach einiger Zeit doch dazu gezwungen ist Insulin zu geben. Schließlich hat *Stolte*[2] auf die sog. „seelische Qual" der Kinder hingewiesen, die diät leben müssen. *Stoltes* Therapie besteht ja darin, daß bei seiner „freien Diät" 3mal am Tage vor den Hauptmahlzeiten auf Grund einer Harnuntersuchung die notwendige Insulinmenge verabfolgt werden soll. Welches Maß an Überwachung

dazugehört, ist leicht vorstellbar. Ob also diese Form der Belastung angenehmer ist, scheint mir fraglich. Aber vor allem folgendes: Es zeigte sich bei uns immer wieder, daß die Kinder, die bei uns waren, und nicht von Eltern oder Verwandten besucht wurden, sich ohne weiteres zufrieden und ohne schlechte Laune auch in ein knappes Ernährungsregime fanden. Fanden sich aber täglich Eltern und Tanten, die das arme Kind lebhaft bedauerten, so war jede Behandlung für alle Beteiligten eine „seelische Qual": Gab man knappe Ernährung, wurde das Kind bedauert, weil es verhungerte; gab man reichlich und Insulin, so mußte das arme Kind unter den entsetzlichen Stichen bei der Injektion täglich leiden. Es ist außerordentlich wichtig und bei Kindern so viel leichter zu erreichen als bei Erwachsenen, die Patienten zu erziehen, ein Grundsatz, auf den auch *Brauchle*[18] in Wiesbaden besonders hinweist; wir dürfen unsere Patienten nicht „hauptamtlich zu Diabetikern" machen *(Bürger*[17]*)*; wenn man sich aber das *Stolte*sche Verfahren vorstellt, bei dem 3mal täglich überlegt werden muß, wieviel Insulin zu spritzen ist, so scheint mir hier der „hauptamtliche Diabetiker" gezüchtet zu werden.

Ist Insulin bei diabetischen Kindern immer notwendig? Ich halte es für nicht statthaft, hier mit ja zu antworten. In vielen Fällen bleibt keine andere Wahl, deshalb, weil der empfindlichste Indicator, die Gewichtszunahme, bei nur diätischer Behandlung fehlt. Aber wir beobachteten Kinder, die, wie die beiden schwersten Comafälle (bei der Aufnahme im Coma Blutzucker über 1000 mg-%), bei *Fanconi*-Diät zuckerfrei waren, günstigste Blutzuckerbelastungskurven zeigten und stetig zunahmen. Deshalb halte ich es nicht für angängig, die Therapie des Diabetikers so zu gestalten, daß man das Kind aufnimmt, ihm die übliche Kost verabfolgt und innerhalb von 2—4 Wochen eine Insulineinstellung durchführt in der Weise, daß man ebensoviel Insulin spritzt, bis der Harnzucker nur noch 1—2% beträgt *(Frick*[19]*)*. Diese Methode wird dem Problem der Diabetikerbehandlung weder ärztlich noch wissenschaftlich gerecht. Die Schwere eines Diabetes mellitus ist häufig wandelbar, sie kann sich bessern und beides unter dem Einfluß einer zielbewußten und eventuell strengen Diät. Die Blutzuckerbelastungskurve am Tage der Aufnahme entscheidet im Grunde nichts! Erst die längerdauernde Beobachtung der Reaktion des Patienten auf bestimmte Diätformen gestattet eine Aussage sowohl über die Schwere der Erkrankung als auch über die notwendige Behandlung.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Versuche bestätigen die günstigen Ergebnisse, die *Fanconi* bei der Verabfolgung seiner eiweißarmen Früchte-Gemüse-Dauerkost beobachten konnte. Sie zeigen, daß eine Insulinbehandlung bei Kindern oft nicht zu vermeiden ist, daß sie aber nicht immer nötig ist.

Voraussetzung für jede Einleitung einer Diabetesbehandlung ist eine längerdauernde Beobachtungszeit (mindestens 6 Wochen), da wesentliche Besserung bei rein diätetischer Behandlung möglich ist. Die Versuche zeigen, daß das diabetische Kind auf KH-freie Kost und auf tägliche Zuckerbelastung grundsätzlich anders reagiert als das Gesunde.

Literatur.

[1] *Bouchardat:* Angef. nach *S. J. Thannhauser:* a. a. O., S. 329. — [2] *Stolte, K.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 69. — [3] *Brentano, C.:* Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 365, 409. — [4] *Staub, H.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, Correl. II/1, S. 599. — [5] *Müller, E.:* Wschr. Kinderheilk. **68**, 331 (1937). — [6] *Brentano, C.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 75. — [7] *Eppinger, H.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16/2, Correl. II/2. — [8] *Falta, W.*. Die Zuckerkrankheit, 1936. — [9] *Thannhauser, S. J.:* Lehrbuch der Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 1929. — [10] *Fanconi, G.:* Jb. Kinderheilk. **144**, 311 (1935). — [11] *Depisch, F.:* Erg. inn. Med. **48**, 1 (1935). — [12] *Linnweh:* Kinderärztl. Prax. **1937**, 135. — [13] *Bessau, G.:* Kinderärztl. Prax. **1937**, 135. — [14] *Hungerland, H.:* Z. Kinderheilk. **59**, 13 (1937). — [15] *Striek:* Klin. Wschr. **1937 I**, 381. — [16] *Bergmann, G. v.:* Funktionelle Path., 2. Aufl. 1936. — [17] *Bürger, M.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 23. — [18] *Brauchle, A.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 58. — [19] *Frick, P.:* Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2088. — *Frick, P.* u. *H. Musterle:* Z. Kinderheilk. **58**, 126.

Universitätskinderklinik Freiburg i. Br.

Autorenverzeichnis.

Baedorf, K. Zur Frage des „Aufzuchtwertes", besonders der geistigen Entwicklung Unreifgeborener unter 1700 g Geburtsgewicht. S. 218.

Bennholdt-Thomsen, C. und *H. H. Kalbfleisch.* Kombination eines muskulären und eines entzündlichen „pleuranahen Marginalschattens". S. 45.

Boehncke, H. Vitamin C und Blutzucker. S. 245.

Bormann, F. v. mit technischer Assistenz von *Hildegard Ditton* u. *Johanna Piper.* Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. III. Mitteilung. Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit des gewöhnlichen („nativen") und des gereinigten und konzentrierten Diphtherieheilserums bei bacillärer Tierinfektion. S. 559.

Braulke, Hellmut. Die Indikationen der Rachitisbehandlung mit einmaliger Dosis von Vitamin D_2 (Vitaminstoß). S. 18.

— Über entzündliche, nichtdiphtherische Stenosen der Trachea und Bronchien. S. 181.

Brühl, Heinz H. Über die Bedeutung des Liquorammoniak. S. 446.

Burchard, Hermann. Zur Frage der Vitamin A-Wirkung bei der Behandlung der Rachitis. S. 249.

Debler, Karl. Ein sporadischer Fall einer hochgradigen Anämie beim Neugeborenen nach vorausgehendem schweren Ikterus. S. 198.

Ditton, Hildegard siehe *Bormann.* S. 559.

Dragisic, B. siehe *E. Mayerhofer.* S. 543.

Duken, J. Reiz- und Giftempfindlichkeit im Ablauf der rheumatischen Infektion. S. 583.

Engel, Erich. Das Elektrokardiogramm des gesunden Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglings. S. 359.

Folberth, Sepp. Klinische Erfahrungen mit Vitamin D_3. S. 329.

Freudenberg, E. Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an einem Zwillingspaar mit *Niemann-Pick*scher Krankheit (NPK.). S. 313.

Gerlóczy, Franz siehe *Stefan Recht.* S. 338.

Goldschlag, F., Fr. v. Gröer und *E. Meisels.* Ein Fall isolierter Lokalisation der *Besnier - Boeck - Schaumann*schen Krankheit in der Lunge bei einem 13jährigen Mädchen. S. 505.

Gröer, Fr. v. siehe *F. Goldschlag.* S. 505.

Hammel, H. Altersverteilung und wechselseitige Beziehungen der kindlichen Tuberkuloseformen. S. 403.

Hečko, I. und *R. Varclová.* Über das Verhalten der Isoagglutinine beim Säugling in den ersten Lebensmonaten. S. 32.

Herzmann, Karl. Über einen Fall von solitärem Spindelzellsarkom der Lunge bei einem 11jährigen Mädchen. S. 236.

Hinck, Olive. Zur Frage der Bac. suipestifer-Infektion im Säuglingsalter. S. 239.

Höllischer, Emil. Über Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Fettzufuhr. S. 257.

Hungerland, H. Zur Therapie des Coma diabeticum bei Kindern. S. 13.

Hungerland, Heinz. Über das Verhalten der Kohlehydrat-Toleranz diabetischer Kinder bei verschiedenen Kostformen. S. 649.

Kalbfleisch, H. H. siehe *C. Bennholdt-Thomsen.* S. 45.

Kasahara, Michio und *Takaaki Yoshinare.* Über den Einfluß der ultraakustischen Schallwellen auf die Milchenzyme. S. 462.

Kasahara, Michio, Minoru Tatsumi und *Kichisaburo Konishi.* Über den Einfluß der Ultraschallwellen auf die Milch. S. 193.

Kaschel, Hermann. Beitrag zur Diphtheriebacillensepsis. S. 437.

Kilian, Heinz. Röntgenologisch nachweisbare Veränderungen am Schulterblatt rachitischer Kinder. S. 1.

Kinzel, Barbara. Das Verhalten der Phosphorfraktionen der Erythrocyten bei Anämie. S. 160.

Koch, Fr. Cerebrale Erkrankungen und Gefäßgeschwülste bzw. Gefäßmißbildungen. S. 638.

Konishi, Kichisaburo siehe *Michio Kasahara.* S. 193.

Kopári, Josef siehe *Johann Petheö*. S. 346.
Liebenam, Leonore. Beitrag zur Dysostosis multiplex. S. 91.
Lorenz, Ernst. Weitere Untersuchungen über den Einfluß des A-Vitamins auf die Thrombocyten. S. 499.
Mayer, Johann Baptist. Über Erfahrungen und Untersuchungen mit Alete-Nährzucker. S. 57.
Mayerhofer, E. und *B. Dragisic*. Weiterer Bericht über kindliche Maisbrandvergiftungen (Ustilaginismus). S. 543.
Meier, Arnulf. Sinusthrombose als geburtstraumatische Folge. S. 556.
— Zur Malariabehandlung der progressiven Muskeldystrophie. S. 174.
Meisels, E. siehe *F. Goldschlag*. S. 505.
Mendl, Karl siehe *Otto Saxel*. S. 532.
Müller, Helmuth. Über die sog. primären Lipoidosen. S. 476.
Neumann, Otto. Ein Fall von thrombopenischer Purpura mit Ausgang in aplastische Anämie. S. 124.
Pache, Hans-Dietrich. Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. S. 73.
Peters, Heinz-Georg. Placentarextrakt zur Verhütung des Masernausbruchs. S. 538.
Petheö, Johann und *Josef Kopári*. Über die entzündlichen Erkrankungen des Kreuz-Darmbeingelenkes. S. 346.
Piper, Johanna. Nachtrag zur Arbeit *Boruann*. S. 578.
Poerschke, A. Die Thyreoidinwirkung bei der Rachitis. S. 42.
Recht, Stefan und *Franz Gerlóczy*. Rest- und Differentialstickstoff-Untersuchungen bei Kindern. D. 338.
Roos, Bertil. Über das Vorkommen der *Schaumann*schen benignen Lymphogranulomatose (des *Boeck*schen benignen Miliarlupoids) bei Kindern. S. 280.
Rudder, B. de. Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes. S. 431.
Saxl, Otto und *Karl Mendl*. Hautemphysem bei Diphtherie. S. 532.
Schauer, Liselotte. Der klinische Wert der Quaddelprobe bei den Ernährungsstörungen des Säuglings. S. 262.
Schornstein, Leni. Über den Gehalt der Serumfette an ungesättigten Fettsäuren beim Säuglingsekzem. S. 52.
Schott, Karl. Der Einfluß jugendlichen Mütteralters auf die Nachkommenschaft (Erhebungen über Kinder minderjähriger Mütter.). S. 520.
Schulz, Anneliese. Über den angeborenen Verschluß des Duodenums. Beitrag zur formalen Genese der Mißbildung mit Herstellung eines Rekonstruktionsmodelles.) S. 208.
Seidl, Oskar. Ein Fall von Lungenechinococcus bei einem Kinde. S. 427.
Simon, H.-A. Über das Wesen lobärer Pneumonien allergischen und nichtallergischen Grundcharakters. S. 600.
Skorczyński, Marian. Tuberkulosestudien. VII. Das allergometrische Verhalten der Kinder mit intrathorakaler Tuberkulose in einer Höhenklimaheilstätte. S. 465.
Sommerfeld, Eckart. Über Blutkörperchensenkungsreaktion bei kindlicher Bauchtuberkulose. (Ausgeführt nach der *Langer-Schmidt*schen Methode.) S. 303.
Takaaki, Yoshinare siehe *Michio Kasahara*. S. 462.
Tanz, Josefine und *Helene Unger*. Beitrag zur Frage des Nahrungsbedarfes der Frühgeburten. S. 135.
Tatsumi, Minoru siehe *Michio Kasahara*. S. 193.
Tecilazic, Franz. Beitrag zur Kenntnis der akuten erythrämischen Myelose des Säuglingsalters. (Eine typische Erythroblastenkrankheit.) S. 141.
Unger, Helene siehe *Josefine Tanz*. S. 135.
Urbanitzky, Elisabeth. Über die Behandlung von Ernährungsstörungen bei Säuglingen mit Ascorbinsäure. S. 553.
Varclová, R. siehe *I. Hečko*. S. 32.
Voss, Ernst A. Inverse Anaphylaxie beim Menschen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Überempfindlichkeitserscheinungen beim Menschen. S. 612.
— Zur Wirkungsweise der Apfeldiät. S. 391.
Wagner, Friedrich. Zur Kenntnis der sirenoiden, anchipodalen Mißbildungen. S. 379.
Windorfer, A. Coloninterposition. Ein Beitrag zu den Leibschmerzen im Kindesalter. S. 129.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.